

Aus der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Dr. E. W. Steinhäuser)

DAS MALIGNE MELANOM IM KIEFER- UND GESICHTSBEREICH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Dr. Othmar Josef Kupfer
aus Pinzberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0066

Aus der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Dr. E. W. Steinhäuser)

DAS MALIGNE MELANOM IM KIEFER- UND GESICHTSBEREICH

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Dr. Othmar Josef Kupfer
aus Pinzberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr.Dr. E. Steinhäuser

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.1981

INHALTSÜBERSICHT

SEITE

A. Einleitung und Problemstellung.....	1
B. Literatur.....	2
I. Häufigkeit.....	2
II. Definition.....	3
III. Entwicklung des malignen Melanoms.....	3
IV. Klinik des malignen Melanoms.....	5
V. Morbus Dubreuilh.....	7
VI. Histologie des malignen Melanoms.....	8
VII. Differentialdiagnose.....	11
a. Nävuszellnävus.....	12
b. Blauer Nävus.....	14
c. weitere Differentialdiagnosen.....	16
VIII. Das primäre enorale maligne Melanom.....	17
IX. Der kongenitale melanotische Misch tumor.....	20
C. Material und Methodik.....	21
D. Ergebnisse.....	25
I. Klinische Befunde.....	25
a. Topographie und Lokalisation.....	25
b. Solitäres und multiples Auftreten.....	27
c. Altersverteilung.....	27
d. Geschlechtsverteilung.....	29
e. Ätiologie.....	29
f. Symptomzeit.....	29
g. Tumorgroße.....	30
h. Entstehung des malignen Melanoms.....	30
i. Klinisches Tumorstadium.....	31
j. Vorbehandlung der Tumorpacienten.....	31
k. Fernmetastasen.....	32
l. Klinischer Lymphknotenbefall.....	32
m. Jahresverteilung der malignen Melanome.....	33

II.	Therapie.....	34
a.	Operationsverfahren.....	34
b.	Lymphknotenausräumung.....	35
c.	Lymphknotenbefall im Operationssitus.....	35
d.	R-Klassifikation.....	36
e.	Radiologische Therapie.....	36
f.	sonstige Therapie.....	37
III.	Histologie.....	38
a.	Histologische und klinische Einteilung der malignen Melanome.....	38
b.	Histologische Eindringtiefe.....	38
c.	Vergleich Op-Situs und histologischer Befund.....	40
IV.	Verlauf und Überlebensrate.....	41
a.	Status aller Patienten.....	41
b.	Überlebenszeit und Todesursache der verstorbenen Patienten.....	42
c.	Rezidivrate.....	42
d.	Einfluß des Rezidivs auf die Überlebensrate.....	43
e.	Fünfjahresüberlebensrate.....	44
V.	Primäre enorale maligne Melanome.....	51
VI.	Fernmetastasierung in den Kiefer- und Gesichtsbereich.....	57
E.	Diskussion der Ergebnisse.....	59
I.	Klinische Befunde.....	59
II.	Therapie.....	64
III.	Verlauf und Überlebensrate.....	70
IV.	Primäre enorale maligne Melanome.....	74
V.	Fernmetastasierung in den Kiefer- und Gesichtsbereich.....	76
F.	Zusammenfassung.....	77
G.	Literaturverzeichnis.....	80

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Behandlung von malignen Melanomen im Kiefer- und Gesichtsbereich gehört zu den schwierigsten Aufgaben des Chirurgen, weil neben der radikalen Entfernung des Tumors mit der Ausräumung der Lymphabflußgebiete am Hals auch eine funktionell und kosmetisch befriedigende Rekonstruktion erforderlich ist.

Die vom Allgemein-Chirurgen geforderte Radikalität der Tumorentfernung mit entsprechendem Sicherheitsabstand läßt sich wegen der gegebenen besonderen Verhältnisse an Kopf und Hals nicht durchführen. Es ist deshalb die Frage zu klären, ob mit dieser eingeschränkten Radikalität der Tumorentfernung eine höhere Rezidivrate und eine geringere Überlebenszeit dieses malignen Tumors im Vergleich zum Auftreten am Stamm und an den Extremitäten in Kauf genommen werden muß.

Die vorliegende Arbeit untersucht das klinische Verhalten und die Überlebensrate der Patienten mit malignem Melanom im Kiefer- und Gesichtsbereich. Eine besondere Berücksichtigung fanden die sehr selten auftretenden enoralen malignen Melanome. Eine weitere Fragestellung war das Vorkommen von Fernmetastasen maligner Melanome am Stamm und an den Extremitäten in unserem Fachbereich.

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten der Patienten der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität Erlangen-Nürnberg in den Jahren 1966 bis 1980. Ebenso wurden sämtliche Eintragungen der Tumorkartei unserer Klinik ausgewertet, da alle Patienten mit malignen Tumoren einer intensiven Nachkontrolle unterliegen, um möglichst frühzeitig eventuell auftretende Rezidive zu erfassen und zu behandeln.

B. LITERATUR

I. HÄUFIGKEIT

In der Literatur wird die Häufigkeit des malignen Melanoms mit etwa 1 % aller malignen Tumoren angegeben (MITTERMAYER, GREITHER, WUSTROW). Dabei muß die dermale Form von der oralen Form getrennt werden. Die malignen Melanome der äußeren Haut sind wesentlich häufiger. Circa 90 % nehmen ihren Ausgang von den Strukturen der Haut, etwa 10 % haben ihren Sitz extradermal.

Die Mundhöhlenbeteiligung ist gering und wird unterschiedlich von 0,6 bis 1,3 % angegeben (CHAUDHRY, TIMMEL, STIEBITZ). Innerhalb der Hauttumoren wird über einen Anteil der malignen Melanome von 20 % an allen Tumoren der Haut berichtet.

II. DEFINITION

Das maligne Melanom ist das Gegenstück zum benignen Nävus-zellnävus und entsteht aus epidermalen Melanozyten oder deren Vorläufern.

Synonyme Bezeichnungen für den Begriff "malignes Melanom" sind "Melanoblastom", "Melanokarzinom", "Melanozytenblastom", "Melanosarkom", "malignes Nävozytom", "Nävokarzinom" und "Nävozytoblastom".

In der neueren Literatur hat sich der Begriff "malignes Melanom" weitgehend durchgesetzt, wobei jedoch weitere Unterteilungen histologischer und klinischer Art vorgenommen werden (CLARK, MCGOVERN).

III. ENTWICKLUNG DES MALIGNEN MELANOMS

Das maligne Melanom kann sich auf folgenden Mutterböden entwickeln:

1. Nävuszellnävus mit Grenzflächenaktivität.

Synonyme Bezeichnungen dafür sind "präkanzeröser Grenzflächennävus" und "atypischer Grenzflächennävus".

2. Unveränderte Haut.

Von DUBREUILH wurde dafür der Ausdruck "Melanome d' emblée" geprägt.

3. Lentigo maligna

Synonyme Bezeichnungen dafür sind "Lentigo prämaligna", "melanotische Präkanzerose". Im amerikanischen Schrifttum trägt es die Bezeichnung "Melanotic freckle HUTCHINSON". Am gebräuchlichsten ist die Bezeichnung "Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH".

Die Verteilung von Nävuszellnävus zu Mélanome d' emblée zu Lentigo maligna beträgt etwa 70 % zu 15 % zu 15 %.

(MITTERMAYER)

Die Chance, daß unveränderte Haut maligne entartet, ist extrem gering. Eine Umwandlung eines normalen, reifen Nävuszellnävus ohne Grenzflächenaktivität ist sehr selten. Ist jedoch eine solche Umwandlung erfolgt, steigt die Chance der malignen Entartung auf etwa 50 %. Die Lentigo maligna schließlich hat eine maligne Transformationsrate von 50 %.

Das Melanom entsteht, indem mehrere vorbereitende Stadien durchlaufen werden. Das erste Stadium ist eine Präkanzerose. Später entsteht ein oberflächlich wachsendes bzw. "in situ"-wachsendes Melanom und schließlich ein Melanom im eigentlichen Sinn. Die Reihenfolge der Entwicklung ist:

Normal - Präkanzerose - in situ wachsendes Melanom - Melanom

Einzelne individuelle Krankheitsverläufe zeichnen sich durch unterschiedliche Geschwindigkeiten des Durchlaufs der erwähnten Stadien aus.

IV. KLINIK DES MALIGNEN MELANOMS

Das dermale maligne Melanom ist hauptsächlich an den Extremitäten und am Kopf lokalisiert. Das Melanom tritt in der Regel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf. Kinder sind nie, junge Menschen selten befallen. Nach MITTERMAYER spricht das bevorzugte Auftreten der malignen Melanome an belichteten Körperstellen und bei weißen Bewohnern von Ländern mit starker Sonneneinstrahlung für ultraviolettes Licht als ätiologisches Agens. Bewohner äquatornaher Gegenden sollen stärker betroffen sein als die in äquatorfernen Landstrichen. Neger sind selten, Weiße wenig häufig und Albinos relativ häufig von dieser Tumorart betroffen. Die Zahl der Melanozyten ist bei allen Genannten etwa gleich. Offenbar ist die Fähigkeit, Melanin zu bilden, maßgebend und nicht die Zahl der vorhandenen Melanozyten.

Hinzu kommt ein erblicher Faktor. Die Häufigkeit des Tumors in sog. "Melanomfamilien" ist wesentlich höher als in den normalen Durchschnittsfamilien. Unbewiesen als auslösende Faktoren, aber verdächtig sind: Trauma, Frosteinwirkung, Verbrennung, Röntgenbestrahlung und chronische Arsenintoxikation.

Makroskopisch ist der Tumor meist durch eine braune, schwarze oder bläuliche Farbe charakterisiert. Typisch ist das schnelle Wachstum. Die schwammige Konsistenz führt leicht zu oberflächlichen Ulcerationen. In der Umgebung des Tumors ist ein roter Entzündungshof zu sehen.

Nach CLARK und MCGOVERN unterscheidet man drei Typen bei der Klassifikation der malignen Melanome:

1. Das Noduläre Melanom (NM).
2. Das oberflächlich sich ausbreitende Melanom oder "Superficial Spreading Melanoma" (SSM).
3. Das Lentigo Maligna Melanom (LMM).

Alle Erhebungen sollten unter diesem Aspekt erstellt werden, weil eine lokalisationsgebundene, unterschiedliche Häufigkeit der Melanomtypen und ein typenabhängiger unterschiedlicher klinischer Verlauf beobachtet werden.

Die Differenzierung der drei Typen zeigt charakteristische Unterschiede:

1. Das Noduläre Melanom (NM) hat ein insgesamt knotig-erhabenes Aussehen, es findet sich auf belichteten und unbelichteten Hautbezirken. Die Begrenzung ist rötlich-bräunlich. Seine Anamnese ist relativ kurz, die Prognose dementsprechend schlecht.

2. Das oberflächlich sich ausbreitende Melanom oder Superficial Spreading Melanoma (SSM) entwickelt sich im Laufe von Wochen und Monaten und besitzt eine kleinbogige Begrenzung. Es findet sich überwiegend auf unbelichteter Haut. Wegen der längeren horizontalen Wachstumsphase ist es bei einer frühzeitigen Therapie besser zugänglich und in der Prognose günstiger.

3. Das Lentigo Maligna Melanom (LMM) entwickelt sich immer auf einer melanotischen Präkanzerose (Lentigo maligna oder Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH). Es wächst meist großflächig und zeigt im Gegensatz zum Superficial Spreading Melanom eine atrophische Oberfläche. Das Lentigo Maligna Melanom tritt überwiegend an der belichteten Haut, also im Gesicht auf. Seine Prognose ist bei frühzeitiger Therapie relativ gut. (SELLE, MAHRLE)

V. MORBUS DUBREUILH

Eine fortgeschrittene Stufe des Tumorwachstums stellt das In-situ-Melanom dar. Es trägt den Namen des Erstbeschreibers: Melanosis circumscripta praeblastomatosa DUBREUILH.

Makroskopisch ist ein brauner bis schwarz gefärbter, scharf begrenzter Fleck oder Knoten zu sehen. Dieser kann in Form und Größe lange stationär bleiben, dann aber explosionsartig wachsen. Es stellt sich dann ein schwammiger Knoten dar.

Die makroskopischen Abgrenzungskriterien gegenüber benignen Läsionen sind:

1. Im wesentlichen peripher gerichtete Vergrößerung
2. starkes Wachstum
3. unregelmäßige Pigmentverteilung mit herdförmigen Pigmentverlust
4. degenerative und entzündliche Erscheinungen wie Ulceration, Nässen, Rötung, Schmerzhaftigkeit, Blutung.

VI. HISTOLOGIE DES MALIGNEN MELANOMS

Histologisch baut sich das maligne Melanom der Haut aus herdförmig aggregierten, globoidzelligen, sowie in unregelmäßigen Strängen angeordneten, spindelförmigen, atypischen Nävuszellen auf. Mitosefiguren, Kernpolymorphie und Kernpolychromasie sowie Riesenzellen lassen sich häufig nachweisen. Während im Zentrum des Tumors diese Zellmassen von der Epidermis bis tief in das Corium reichen können, ist in den Randgebieten zumeist noch eine deutlich ausgeprägte Grenzflächenaktivität zu beobachten. So finden sich in den basalen Epidermisschichten zahlreiche, unregelmäßig gestaltete Nävuszellkolonien, die eine Tendenz zur Invasion der Dermis erkennen lassen. Der Melanin-gehalt der Melanomzellen wechselt, doch lassen sich mit Spezialfärbungen auch in klinisch amelanotisch erscheinenden Tumoren Pigmentablagerungen feststellen. Das maligne Melanom ist an der Basis zumeist von einem band-

artigen, dichten, entzündlichen Infiltratsaum begrenzt.
(EBNER, SANTLER)

Die drei klinisch klassifizierbaren Formen des malignen Melanoms lassen sich auch histologisch unterscheiden:

1. Beim Nodulären Melanom (NM) finden sich sowohl Epitheloidzellen und Spindelzellen. Es kann ein monomorphes oder polymorphes Bild vorherrschen. Der Tumor wächst von der Dermoepidermalgrenze direkt in die Tiefe.
2. Beim oberflächlich sich ausbreitenden Melanom (SSM) überwiegen die Epitheloidzellen. Es liegt ein monomorphes Bild vor. Die Tumorzellen liegen in der gesamten Epidermis.
3. Beim Lentigo Maligna Melanom (LMM) zeigt sich ein polymorphes Bild, es überwiegt der Spindelzelltyp. Die Tumorzellen breiten sich primär in der dermoepidermalen Grenzzone aus. (CLARK, MCGOVERN, FRANKLIN, REYNOLDS, PRICE)

Aus dem Gewebsebefund lassen sich prognostische Schlüsse ziehen. Insbesondere hängt die Prognose von der Größe bzw. von der Eindringtiefe des malignen Melanoms ab. Man unterscheidet fünf Stufen der Invasion in die Tiefe der Haut, sog. "Levels" (CLARK), (s. Abb 1):

Level 1: Der Tumor überschreitet nicht die Basalzellschicht.

Level 2: Der Tumor reicht bis in die Papillarzone.

Level 3: Der Tumor reicht bis an die Grenze von papillärer und retikulärer Schicht.

Level 4: Der Tumor reicht bis in die retikuläre Schicht.

Level 5: Der Tumor reicht bis in das subkutane Fettgewebe.

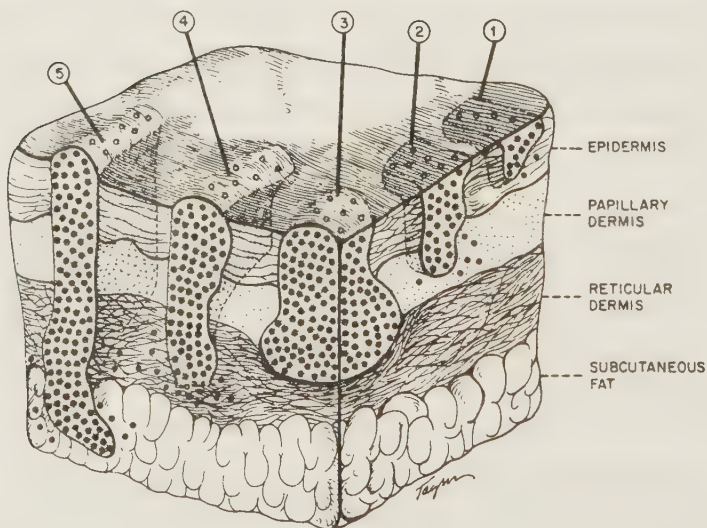


Abb. 1 Graphische Darstellung der Eindringtiefe. Die schwarzen Punkte stellen maligne Melanozyten dar.

(Aus MCGOVERN, CLARK et al. 1973)

Ein weiterer wesentlicher Faktor zur Beurteilung von Verlauf und Therapie ist wie bei allen Tumoren das klinische Stadium der Tumorausbreitung. Üblich ist die Einteilung in drei Stadien (FRANKLIN, WEIDNER, HORNSTEIN):

Stadium I: Es liegt nur ein lokaler Befund vor.

Stadium II: Es findet sich eine regionäre Metastasierung

Stadium III: Es ist eine generalisierte Metastasierung eingetreten.

VII. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Differentialdiagnostisch sind die malignen Melanome als Geschwülste des melaninbildenden Gewebes abzugrenzen von den pigmentierten Mälern und sonstigen melanotischen und nicht-melanotischen Tumoren.

Bei den Pigmentmälern handelt es sich einmal um melaninhaltige Flecke, die feingeweblich nichts anderes als eine mit Melaninpigment angereicherte Basalzellschicht zeigen. Diese sog. "Nävi Spili" sind histologisch nicht von den UV-Licht-induzierten Epheliden zu unterscheiden, wenn sie auch in ihrem klinischen Aussehen meist dunkler und etwas größer als die Sommersprossen sind. Im Gegensatz zu den flach oder auch kalottenförmig erhabenen Nävuszellnävi enthalten sie keine tumorspezifische Zellart; bei ihnen fehlen also die sog. Nävuszellen. (GREITHER)

a. NÄVUSZELLNÄVUS

Der Nävuszellnävus ist eine von den epidermalen Melanozyten abstammende, tumorartige Mißbildung an der dermoepidermalen Grenzfläche. Er kann in jedem Alter auftreten, ist aber bevorzugt im Kindesalter anzutreffen. Synonyme Bezeichnungen sind: "Neuronävus", "Melanozytennävus", "Zellnävus", "benignes Nävozytom", "benignes Melanozytom", "pigmentierter Nävus", "Muttermal", "benignes Melanom", "zellulärer Nävus", "pigmented mole".

Makroskopisch handelt es sich um braune, erhabene Flecke. Sie können aber auch knotig oder gestielt sein. In der Kindheit ist die Pigmentierung meist intensiv, im Alter läßt sie nach. Der typische Altersnävus ist knotig, runzelig, gestielt, braungrau und mit Borsten besetzt. Viele Nävi entstehen schubweise, atrophieren später und können auch spontan abfallen.

Unvollständig operativ entfernte Nävuszellnävi können rezidivieren. Nur außerordentlich selten entarten Nävi zu malignen Melanomen. Bei der großen Anzahl von Nävi, die jeder von uns trägt, ist die Chance, ein Melanom zu bekommen, gering. Immerhin muß bedacht werden, daß bis zu 70 % der Patienten mit Melanom an der betroffenen Stelle einen Nävus hatten.

Histologisch besteht der Nävuszellnävus aus relativ großen, runden, hellen Zellen. Sie stammen von den epidermalen Melanozyten, den sog. "clear cells" der dermoepidermalen Grenzfläche ab. Diese Zellen haben ein großes, helles Zytoplasma, große, runde, ebenmäßig aufgebaute Zellkerne und Nukleolen. Oft ist ein braunes, nicht eisenhaltiges Pigment in den oberflächlichen Zellen vorhanden. Die DOPA-Reaktion ist positiv. Die Tumorzellen sehen sehr regelmäßig uniform rund oder oval aus und ordnen sich zu kleinen Nestern und Strängen an.

An der Grenzfläche zwischen Epithel und Submukosa sieht man gelegentlich Zellteilungsfiguren. Dies wird "Grenzflächenaktivität" genannt. Man glaubt, daß sie der Ursprungsort der bösartigen Tumoren ist. In der Literatur wird häufig der Ausdruck "junctional activity" benutzt. Je jünger das Individuum, je jünger der Nävus selbst ist, desto mehr "junctional activity" ist gewöhnlich zu finden. In den mittleren Lagen des Nävus sind kleine kompakte Zellen zu sehen; sie sind durch "Abtropfung" nach dort gelangt. Die Zellen gelangen wahrscheinlich durch eine Abwanderung oder durch passives Abschieben aus oberflächlichen Schichten dorthin. Der Tumor wächst an der Grenzfläche und schiebt die entstehenden Zellen in die Tiefe. Gleichzeitig verlieren die Zellen ihre Pigmentierung. In tiefsten Schichten liegen dann fibrilläre Zellen. Sie weisen weder Pigmentierung noch Teilungsaktivität auf. In tieferen Schichten ähneln die Nävuszellen den Nervzellen

am meisten und erinnern daran, daß beide Gewebe gemeinsam, nämlich neurogenen Ursprungs sind. (MITTERMAYER)

Andere Autoren (KRÜGER) unterscheiden beim Nävuszell-nävus noch zwischen dem intraepidermalen Pigmentnävus und dem intradermalen Pigmentnävus. Der komplexe Pigmentnävus ist eine Kombination aus dem intraepidermalen mit dem intradermalen Typ und wird auch als "Kombinationsnävus" bezeichnet. Er ist die häufigste Form des Pigmentnävus.

b. BLAUER NÄVUS

Beim blauen Nävus handelt es sich um einen benignen Melanozytentumor, der im tieferen Bindegewebe der Haut oder Schleimhaut lokalisiert ist und aus spindeligen, wenig melaninpigmentierten Zellen besteht.

Synonyma für den blauen Nävus sind "blauer Neuronävus", "Melanofibrom" oder "benignes mesenchymales Melanom".

Makroskopisch unterscheidet sich der blaue Nävus vom Nävuszellnävus durch Lokalisation und Zellart. Er sitzt nämlich in der Tiefe ohne Anschluß an die oberflächlichen Schichten und ist ausschließlich fibrillär aufgebaut. Der Tumor ist gutartig, er wächst kaum. Man glaubt, daß der blaue Nävus entweder von den dermalen Melanozyten abstammt oder eine stark fibrillär differenzierte Variante des Nävuszellnävus ist. Es handelt sich meist um stahl-

blaue, bis 0,5 cm im Durchmesser große, leicht erhabene Knötchen im Hautbereich der Lippen, selten in der Mundschleimhaut selbst. Die Knötchen sind fest und schmerzlos.

Histologisch hat der Nävuszellnävus mit dem blauen Nävus die Pigmentierung mit Melaninpigment gemeinsam. Im Gegensatz zum Nävuszellnävus besteht der blaue Nävus aus spindeligen, verzweigten, schlanken, fädig-streifigen Zellen. Die Zellen erscheinen wellig, wirbelig, palisadenartig. Die oberflächlichen Epithelien erreicht der Tumor nie, da er tief subkutan bzw. submukös sitzt. (MITTERMAYER)

Während GREITHER das Vorkommen des blauen Nävus in der Mundhöhle noch ausschließt und damit die mögliche Differentialdiagnose zum primären enorale malignen Melanom, berichten BUCHNER und HANSEN in einer 1980 erschienen Übersicht über insgesamt 75 Fälle von oralen Nävi aus der Literatur und 32 eigenen zusätzlichen Fällen. Bei 36,4 % der Patienten handelt es sich um einen blauen Nävus.

Auch GOLDBERG, KING, KJAERHEIM, MACK, MCCREA, berichten vom enorale Auftreten des blauen Nävus.

Tumoren der Pigmentzellen

1. Nävuszellnävus



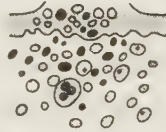
Oberflächlicher Knoten von der Epidermis abgegrenzt

2. Blauer Nävus

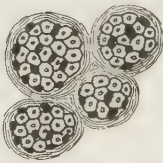


Tiefer, subkutaner Knoten

3. Melanom



Sämtliche Mukosaschichten umfassender, ulzerierter Knoten



Nester heller Zellen, monomorph



Spindelig, nervenzellartig, monomorph



Unschärf abgegrenzt, polymorph

Abb. 2 Histologische Differentialdiagnose der Pigmentzellen: Besonderes Augenmerk muß auf die Lage des Tumors in Relation zum Epithel, die Form der Tumorzellen und die Zelltypen gerichtet werden.
(Aus MITTERMAYER, Oralpathologie, 1976)

c. WEITERE DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Außer den gutartigen, eben besprochenen Pigmenttumoren haben folgende Erkrankungen differentialdiagnostische Bedeutung:

Das senile Keratom, seborrhoische Warzen, sklerosierte Angiome, Granuloma pendiculatum, Morbus Bowen, extramamillärer Morbus Paget, Stachelzellcarcinom, pigmentiertes Basaliom, Fibrome, Histiocytoide und Glomustumoren. (KALKHOFF)

VIII. DAS PRIMÄRE ENORALE MALIGNE MELANOM

Wie bereits erwähnt wurde, treten je nach der Beschreibung der Autoren 0,6 bis 1,3 % aller malignen Melanome enoral auf. Der Tumor ist also sehr selten, sein Verlauf ist generell bösartiger als die dermale Form. Das Melanom der Mundhöhle wächst schneller und metastasiert noch früher als dasjenige der Haut. Es überwiegen die Männer gegenüber den Frauen in einem Verhältnis von 2 zu 1. Das Durchschnittsalter beträgt etwa 50 Jahre. Bei Patienten unter 20 Jahren ist das enorale Melanom noch nie beobachtet worden. Der Tumor kommt bevorzugt am Oberkiefer im Bereich des Gaumens und des Alveolarfortsatzes vor. (CHAUDHRY, HAMPEL, GORLIN)

Aufgrund der offensichtlichen Seltenheit wird in der Literatur häufig über Einzelfälle berichtet. (BALDRIGE 1954, BENNETT 1976, BORELLO 1966, CABRERA 1964, CHARKOUDIAN 1969, CHAUDRY 1960, CURRAN 1973, DUCKWORTH 1962, ELMERING 1956, ENEROTH 1975 und 1968, FEJERSKOV 1973, GARRINGTON 1967, GOUBRAN 1978, GREENE 1953, GRINSPAN 1969, HANSEN 1968, HERFERT 1962, JACKSON 1975, KALLAY 1953, KAPLAN 1972, KÖLE 1962, KOPEC 1966, LAUTENBACH 1966, LOSCALZO 1958, MEDAK 1969,

NATHANSON 1965, PAPE 1971, PENNEY 1957, REGEZI 1978, ROBBINS 1966, ROSENBERG 1966, SELDIN 1958, SMITH 1960, SOMAN 1974, STIEBITZ 1980)

CHAUDHRY, HAMPEL und GORLIN haben 1958 eine statistische Übersicht über 105 bis dorthin in der Weltliteratur veröffentlichte Fälle mit primärem enoralen malignen Melanom erstellt. LIVERSEGE hat 1975 in Ergänzung dazu weitere 65 Fälle aus der Literatur zusammengetragen.

Wegen der geringen Zahl der bisher beobachteten Fälle ist nicht genau bekannt, ob das maligne Melanom auch in der Mundhöhle die typischen präkanzerösen Stadien durchläuft.

Während DUCKWORTH davon ausgeht, daß alle intraoralen Melanome "de novo" entstehen, publizierte GRINSPAN den Fall eines primären enoralen malignen Melanoms ausgehend von einem Morbus DUBREUILH. SOMAN und SIRSAT berichteten 1974 von 24 enoralen malignen Melanomen, bei denen in 11 Fällen eine "Melanoplakie" vorausging.

Während KALLAY die besondere Seltenheit des Tumors damit untermauert, daß unter 19.000 Patienten einer stomatologischen Abteilung nur ein enorales malignes Melanom gefunden wurde, zeigen japanische Autoren (TAKAGI, ISHIKAWA und MORI 1974), daß dieser Tumor in Japan häufiger auftritt. Sie berichten von insgesamt 120 Patienten.

Um sicher zustellen, daß das maligne Melanom der Mundhöhle auch wirklich primär ist, werden von verschiedenen Autoren drei Bedingungen gestellt:

1. Es muß in der Mundschleimhaut gelegen sein.
2. Es dürfen keine anderen Melanome nachweisbar sein.
3. Es muß junktionale Aktivität (Grenzflächenaktivität) besitzen.

Zur Differentialdiagnose von bräunlichen Pigmentierungen der Mundhöhle muß zuerst geklärt werden, ob eine genetisch bedingte Anlage für eine Pigmentierung vorhanden ist, ob eine Stoffwechselerkrankung vorliegt oder infektiöse Erkrankungen vorausgegangen sind. Ist dies nicht der Fall und persistieren die Pigmentflecke über eine längere Periode als ein halbes Jahr, muß durch eine Probebiopsie die Natur der Veränderung geklärt werden. Die histologische Diagnose muß unterscheiden zwischen Hämangiom, altem Hämatom, pigmentiertem Basalcellcarcinom, hämosiderinhaltigem Fibrom und exogenen Pigmenten. Nach PATAKAS et al. kommt auch noch das seltene pigmentierte Plattenepithelcarcinom in Frage. Bei exogenen Pigmenten ist vor allem an Amalgamfragmente zu denken, die im Gewebe kaum abgebaut werden. Sie manifestieren sich in bläulich-bräunlich schimmernden Punkten. Diagnostisch kann das Röntgenbild helfen durch den positiven Röntgenkontrast. Weitere exogene Pigmentierungen können bei chronischen Quecksilber-, Wismut- und Bleivergiftungen auftreten, die jedoch heute sehr selten zu beobachten sind.

IX. DER KONGENITALE MELANOTISCHE KIEFERTUMOR

Diese seltene Geschwulstform kommt nur bei Neugeborenen und Kleinkindern vor und ist schon dadurch von den malignen Melanomen des Kiefers des Erwachsenen abgegrenzt. Meist sitzt der Tumor am Oberkiefer, gelegentlich auch am Unterkiefer. Oft schon kurz nach der Geburt, aber auch erst Wochen später, wird die Geschwulst als solitärer Knoten am Alveolarkamm festgestellt. Sie ist gut abgegrenzt und zeigt eine bräunliche bis graue Verfärbung. (WUSTROW)

Histologisch finden sich eine epitheliale und eine bindegewebige Komponente, weshalb sie auch als "melanotischer Misch-tumor" bezeichnet wird (EDER). Die Epithelzellen erscheinen kubisch bis zylindrisch, aber auch polygonal und speichern das Pigment. Sie besitzen kleine rundliche Kerne, die durch das Pigment vollkommen verdeckt sein können. Die Epithelzellen können auch unterschiedlich dicke, solide Stränge bilden. Das bindegewebige Stroma des Tumors weist einen wechselnden Gehalt an Zellen und kollagenen Fasern auf, die von Kapillaren durchsetzt sind. In den Randteilen liegen oft Teile einer Zahnanlage mit entsprechend ausgebildetem Schmelzorgan. Infiltrierendes Wachstum der epithelialen Anlage sogar mit Einbruch der pigmenthaltigen Zellen in die Gefäße sowie zahlreiche Mitosen wurden beobachtet. Trotzdem handelt es sich um einen benignen Tumor, der in den meisten Fällen durch operative Behandlung geheilt wird, manchmal jedoch rezidiert.

Literaturberichte über den kongenitalen melanotischen Kiefertumor sind selten (HELD 1965, MARTENSON 1965). KOCH und HUTH haben 1970 insgesamt 58 publizierte Fälle melanotischer Kiefertumoren des Kindesalters vorgestellt. Die Histogenese ist nicht geklärt.

C. MATERIAL UND METHODIK

Die vorliegende Arbeit untersucht das klinische Verhalten des malignen Melanoms im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Es wurden retrospektiv alle klinisch relevanten Befunde, soweit sie exakt dokumentiert waren, ausgewertet. Insbesondere interessierte der Aufnahmebefund bei der ersten stationären Vorstellung. Der weitere klinische Verlauf wurde anhand der Operationsberichte, der Krankenblätter, der Poliklinikkarte und der Tumorkartei erfaßt.

Weiterhin wurden die dazugehörigen histologischen Befunde des Pathologischen Institutes der Universität Erlangen-Nürnberg sowie die ergänzenden Histologie-Befunde der Dermatologischen Universitätsklinik ausgewertet. Soweit die malignen Melanome voroperiert waren und eine feingewebliche Untersuchung von einem auswärtigen Krankenhaus oder einem anderen pathologischen Institut vorlag, wurden auch diese Befunde einbezogen.

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten der Patienten mit malignem Melanom an Kopf und Hals der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität Erlangen-Nürnberg in den Jahren 1966 bis 1980. Auch alle Befunde aus der Tumorkartei dieser Klinik wurden erfaßt. Alle Patienten mit malignen Tumoren und potentiell malignen Haut- und Schleimhauterkrankungen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich unterliegen einer strengen Nachkontrolle, um möglichst frühzeitig eventuell auftretende Rezidive zu erfassen und therapeutisch angehen zu können.

KLINIK UND ANAMNESE

Aufgeschlüsselt wurden die klinischen Befunde und die Anamnese des Tumors im einzelnen unter folgenden Gesichtspunkten:

- Topographie und Lokalisation des Tumors
- Solitäres und multiples Auftreten
- Altersverteilung der Tumorpatienten
- Geschlechtsverteilung der Tumorpatienten
- Ätiologie
- Symptomzeit
- Tumorgröße
- Tumorentstehung
- Klinisches Tumorstadium
- Vorbehandlung der Tumorpatienten
- Fernmetastasen
- Klinischer Lymphknotenbefall
- Jahresverteilung der malignen Melanome in der Klinik

THERAPIE

Das gesamte Therapieschema wurde unter folgenden Gesichtspunkten aufgegliedert:

- Operationsverfahren: Sicherheitsabstand der Excision, primäre und sekundäre Defektdeckung
- Lymphknotenausräumung
- Lymphknotenbefall im Operationssitus
- R-Klassifikation (Tumorfreiheit postoperativ)
- Radiologische Therapie: Strahlendosis, prä- und postoperative Bestrahlung, prophylaktische, therapeutische oder palliative Bestrahlung
- Immuntherapie
- Cytostase
- Hyperthermie
- Kombination der Therapieformen

HISTOLOGIE

Die histologische Einteilung der malignen Melanome wurde nach dem Schema von CLARK und MCGOVERN durchgeführt; teilweise nachträglich auf Grund des histologischen Befundes, soweit dies möglich war. Das gleiche gilt für die Invasions-tiefe des Tumors in die Hautschichten.

Auch der histologische Lymphknotenbefall wurde aufgeschlüsselt und zum klinischen Befall in Beziehung gesetzt.

VERLAUF UND ÜBERLEBENSRATE

Nach den Angaben der Tumorkartei und den Krankenblättern der stationären Aufenthalte wurde der weitere Krankheitsverlauf der Patienten mit malignem Melanom unter folgenden Parametern statistisch erfaßt:

- Status aller Patienten am 30.9.1980
- Überlebenszeit und Todesursache der verstorbenen Patienten
- Rezidivrate mit Zeitabstand Operation - Auftreten eines Rezidivs
- Einfluß des Rezidivs auf die Überlebensrate
- Fünfjahresüberlebensrate der Patienten, die bis zum 31.12.1975 zur Aufnahme kamen. Getrenntes Errechnen der Überlebensrate nach klinischen Stadien.
- Status der Patienten, die nach dem 1.1.1976 zur Aufnahme kamen und für die eine Fünfjahresüberlebensrate nicht errechnet werden kann.

PRIMÄRE ENORALE MALIGNE MELANOME

Eine gesonderte Betrachtung erfuhren die Patienten mit primären enoralen malignen Melanomen. Hier wurde die gesamte Anamnese mit Therapie und Verlauf bei jedem einzelnen Fall wegen der Seltenheit des Tumors gesondert betrachtet.

FERNMETASTASIERUNG DES MALIGNEN MELANOMS IN DEN KIEFER- UND GESICHTSBEREICH

Ebenso wie das primäre enorale maligne Melanom ist das Auftreten von Fernmetastasen im Kiefer- und Gesichtsbereich sehr selten. Deswegen erfolgte auch hier eine eigene Betrachtung jedes einzelnen Falles.

D. ERGEBNISSE

Bei den insgesamt 45 an unserer Klinik beobachteten malignen Melanomen wurde folgende Differenzierung getroffen:

I. KLINISCHE BEFUNDE

a. TOPOGRAPHIE UND LOKALISATION

Rechte Gesichtshälfte: 41 % (N = 19)

Linke Gesichtshälfte: 39 % (N = 18)

Median: 9 % (N = 4)

Enoral: 11 % (N = 5)

N = 46, davon 1 Patient mit gleichzeitigem Auftreten extra- und enoral (=45 Patienten).

Stirn re.: 2

Schläfe-Orbita-Bereich re.: 1

Wange re.: 8

Oberlippe re.: 1

Hals re.: 2 (davon 1 Fernmetastase)

Ohrmuschel re.: 1

Retroauriculär re.: 4

Rechts: 19

Stirn li.: 5

Schläfe-Orbita-Bereich li.: 3

Wange li.: 10

Links: 18

Kinn: 1

Nasenrücken: 1

Kopfhaut: 2

Median: 4

Unterkiefer-Alveolarfortsatz: 2

Gaumen: 1

Oberlippe enoral: 1

Wange re.: 1 (Fernmetastase)

Enoral: 5

Zusammenfassend ergibt sich, daß erwartungsgemäß linke und rechte Gesichtshälfte den gleichen Tumorbefall aufwiesen. Den höchsten Befall zeigten die Wangen beidseits mit insgesamt 18 malignen Melanomen; dies entspricht 40 % der Gesamtverteilung.

Der Anteil der enoralen malignen Melanome an den Melanomen des Kiefer- und Gesichtsbereichs betrug etwa 10 % in unserem Krankengut. Die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei diesem Tumor um eine Fernabsiedlung in den Gesichtsbereich und Halsbereich handelte, errechnete sich mit 4 %.

b. SOLITÄRES UND MULTIPLES AUFTRETEN

Das maligne Melanom trat in 85 % der Fälle (N = 33) solitär auf. Bei den restlichen 15 % (N = 6) war ein multiples Auftreten zu finden. Davon waren jedoch die Hälfte primäre enorale Melanome.

Generell kann man sagen, daß die dermale Form des malignen Melanoms im Gesicht in der Regel solitär auftrat, bei der enoralen Form überwog das multiple Auftreten.

c. ALTERSVERTEILUNG

Die Altersverteilung der Tumorpatienten ergab folgendes Bild (s. auch Tabelle 1):

bis 20 Jahre:	1 (=2 %)
20 bis 30 Jahre:	1 (=2 %)
30 bis 40 Jahre:	3 (=7 %)
40 bis 50 Jahre:	7 (=16 %)
50 bis 60 Jahre:	5 (=11 %)
60 bis 70 Jahre:	9 (=20 %)
70 bis 80 Jahre:	14 (=31 %)
80 bis 90 Jahre:	5 (=11 %)

N = 45

Der jüngste Patient war 19 Jahre alt, der älteste Patient war 87 Jahre alt (Stichtag = Termin der ersten stationären Aufnahme).

Das Durchschnittsalter errechnete sich mit 62,4 Jahren. Allein ein Drittel der Patienten entstammte der Altersgruppe zwischen 70 und 80 Jahren.

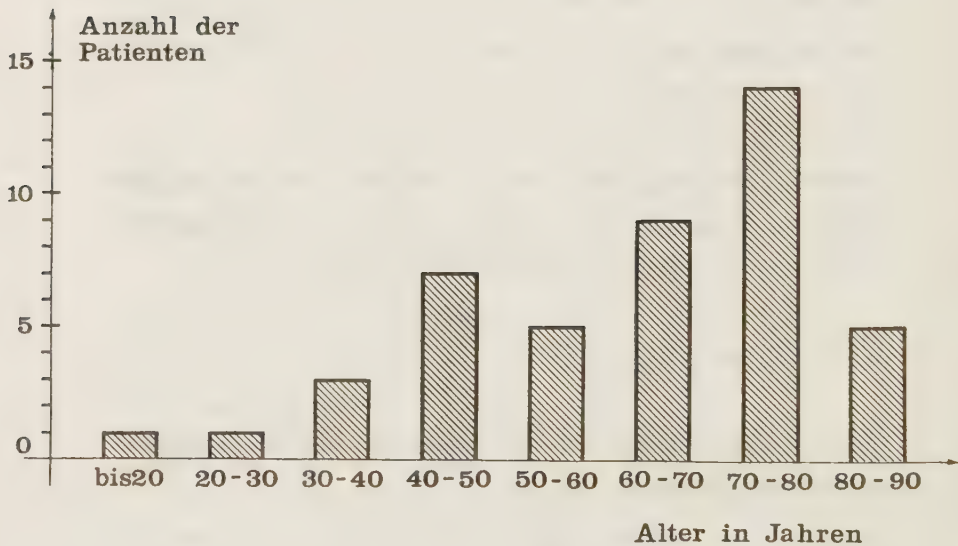


Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten mit malignem Melanom

d. GESCHLECHTSVERTEILUNG

Bei den 45 Patienten mit malignem Melanom aus unserem Krankengut handelte es sich um 31 Frauen (entsprechend 69 %) und 14 Männer (gleich 31 %). Dies entspricht einem Verhältnis von Frauen zu Männer wie 2,2 zu 1 oder vereinfachend von zwei Dritteln Frauen zu einem Drittel Männern.

e. ÄTIOLOGIE

Die ätiologisch beim malignen Melanom immer wieder zur Diskussion gestellte intensive Sonnenbestrahlung war in unserem Krankengut nicht nachweisbar. Nur bei einem Patienten war ein ständiger beruflicher Aufenthalt im Freien anamnestisch zu erfahren.

f. SYMPTOMZEIT

Unter der Symptomzeit versteht man den Zeitraum, der vom Auftreten der ersten Krankheitssymptome bis zur stationären Aufnahme verstreicht. Beim Entstehen des malignen Melanoms aus einem Nävus oder einer Melanosis circumscripta präblastomatosa DUBREUILH nimmt man als Beginn der Symptomzeit das Auftreten von Veränderungen, z. B. Wachstum, Blutung, Nässen, Brennen, Ulcusbildung.

Diese durchschnittliche Symptomzeit betrug bei unseren Patienten 48,3 Wochen. Dabei schwankten die Angaben in einem weiten Rahmen. Die geringste Zeitspanne vom Auftreten von

Krankheitssymptomen bis zur stationären Aufnahme betrug vier Wochen, die längste Zeitspanne 5 Jahre. (N = 37)

g. TUMORGRÖßE

Die durchschnittliche Tumorgröße betrug 12,6 mm (N = 36). Dabei war die kleinste Tumorgröße 5 mm, die größte Tumorausbreitung wurde mit 30 mm errechnet.

h. ENTSTEHUNG DES MALIGNEN MELANOMS

Das maligne Melanom entwickelt sich auf folgenden Vorstufen:

1. Nävus
2. Unveränderte Haut ("Mélanome d' emblée")
3. Melanosis circumscripta DUBREUILH

Bei unserem Krankengut ließ sich folgende Verteilung errechnen:

1. Entstehung aus einem Nävus: 31 % (11 Pat.)
2. Entstehung aus unveränderter Haut ("Mélanome d' emblée"): 19 % (7 Pat.)
3. Entstehung aus einer Melanosis circumscripta präblastomatosa DUBREUILH: 50 % (18 Pat.)

N = 36

1. KLINISCHES STADIUM

Stadium I (Vorliegen eines lokalen Befundes): 82 % (N = 36)

Stadium II (Vorliegen einer regionären Metastasierung): 11 %
(N = 5)

Stadium III (Vorliegen einer generalisierten Metastasierung):
7 % (N = 3)

N = 44

Auf die Bedeutung des klinischen Stadiums für die Prognose und Therapie wird noch eingegangen. Die Übersicht zeigt, daß bei den von uns untersuchten malignen Melanomen im Kiefer- und Gesichtsbereich in vier Fünftel der Fälle das Stadium I, also ein lokaler Befund ohne nachweisbare regionäre oder generalisierte Metastasierung vorlag.

j. VORBEHANDLUNG DER TUMORPATIENTEN

Bei 13 Patienten (=30 %) wurde eine "Probeexision" durchgeführt, vor allem dann, wenn an ein malignes Melanom nicht gedacht wurde oder bei nicht so typischem Aussehen. Bei 4 Patienten wurde über mehrere Wochen eine Salbenbehandlung durchgeführt. Einmal wurde eine Ätzung bei einer kosmetischen Behandlung vorgenommen. Einer der Tumoren wurde hochtourig abgeschliffen.

Bei zwei malignen Melanomen wurde eine therapeutische Vorbestrahlung durchgeführt und erst nach der Strahlenresistenz

operiert. Bei 22 Patienten (=51 %) war keine Vorbehandlung erfolgt.

k. FERNMETASTASEN

In 96 % unserer Fälle handelte es sich um einen Primärtumor im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Bei zwei Patienten handelte es sich um Fernmetastasen aus anderen Körperregionen.

Beim ersten Patienten war der Primärtumor am Rücken lokalisiert. Das erste Rezidiv trat axillär auf. Der zweite Lymphknoten wurde aus der Wange exstirpiert. Der Patient verstarb schließlich an Lungenmetastasen.

Beim zweiten Patienten wurde ein positiver Lymphknoten rechts submandibulär entfernt. Hier handelte es sich um die Fernmetastase eines malignen Melanoms am Fußrücken.

Bei einer weiteren Patientin waren bereits bei der ersten stationären Aufnahme multiple Lungenmetastasen vorhanden, so daß eine kausale Behandlung nicht mehr möglich war.

1. KLINISCHER LYMPHKNOTENBEFALL

Klinisch palpable Lymphknoten wurden bei 7 Patienten entdeckt. Keine tastbaren Lymphknoten waren bei 33 Patienten nachweisbar.

m. JAHRESVERTEILUNG DER MALIGNEN MELANOME

In der nachfolgenden Tabelle wurde die Jahresverteilung der Patienten mit malignem Melanom in unserer Klinik dargestellt. In 5-Jahresabschnitten zusammengestellt zeigt sich dabei folgende Verteilung:

1966 - 1970 : 9 Patienten (=20 %)

1971 - 1975 : 13 Patienten (=29 %)

1976 - 1980 : 23 Patienten (=51 %)

In den letzten 5 Jahren hat sich also eine Verdoppelung der Patienten, die wegen dieses Tumors von uns behandelt wurden, ergeben. (s. Tabelle 2)

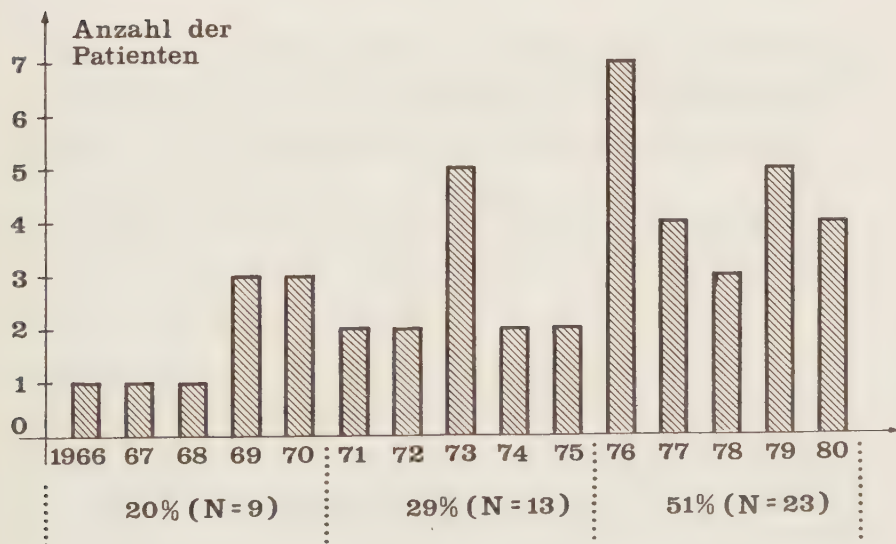


Tabelle 2: Jahresverteilung der malignen Melanome der
Kieferklinik Erlangen

II. THERAPIE

a. OPERATIONSVERFAHREN

In der Regel wurde eine möglichst weite Excision des Tumors vorgenommen, wobei im Gesicht immer ein Kompromiß eingegangen werden muß. Der durchschnittliche Sicherheitsabstand zum Tumorrand betrug 19 mm (N = 30). Der Mindestabstand, der nie unterschritten wurde, betrug 10 mm. Es wurden jedoch auch Excisionen mit einem Sicherheitsabstand von 40 mm durchgeführt je nach Lokalisation des malignen Melanoms.

Eine primäre Defektdeckung konnte bei 36 Patienten (=86 %) durchgeführt werden. Eine sekundäre Defektdeckung nach histologischer Randprobenfreiheit war in 12 % der Fälle erforderlich (=5 Pat.) Eine nochmalige sekundäre Defektdeckung nach ursprünglich primärer Defektdeckung war einmal notwendig. (N = 42)

Der Excisionsdefekt konnte in 15 % der Fälle primär verschlossen werden (N = 7). In 56 % wurde der Defekt durch eine Nahlappen-Plastik gedeckt (N = 25). Bei 38 % der Tumorpatienten wurde ein freies Hauttransplantat durchgeführt. (N = 17)

Bei 6 dieser Patienten waren zur Defektdeckung sowohl eine Nahlappenplastik wie ein freies Hauttransplantat erforderlich (Spalthaut oder Vollhaut).

Bei einem Patienten wurde nur eine Probeexcision durchgeführt. Eine Patientin konnte nicht mehr operiert werden.

b. LYMPHKNOTENAUSRÄUMUNG

Eine radikale oder funktionelle Neck-dissection wurde bei einem Drittel unserer Patienten durchgeführt. (N = 15). Die suprahyoidalen Lymphknoten wurden in 9 % (N = 4) der Fälle ausgeräumt. Bei den beiden Patienten mit Fernmetastasierung in den Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich wurden nur isolierte Lymphknotenentfernungen durchgeführt. Einmal erfolgte nur eine cervikale Inspektion.

Bei etwa der Hälfte unseres Krankengutes (N = 21 Patienten = 47 %) war eine Lymphknotenausräumung der cervikalen Abflußgebiete nicht erforderlich.

Zusätzlich eine Parotidektomie zur suprahyoidalen Ausräumung der Lymphknoten beziehungsweise Neck-dissection erfolgte bei zwei Patienten.

c. LYMPHKNOTENBEFALL IM OPERATIONSSITUS -

Makroskopisch erkennbare Lymphknoten wurden bei 15 Patienten gefunden, bei denen entweder eine Neck-dissection oder eine suprahyoidale Lymphknotenausräumung durchgeführt wurde. Dies entspricht 79 % der operierten Patienten. (N = 19). Jedoch war nur ein Teil davon auch histologisch von Tumorzellen befallen (s. Histologie). Keine makroskopisch erkennbaren Lymphknoten wurden bei 4 Patienten gefunden (N = 4).

d. R-KLASSIFIKATION

R 0: Weder makroskopischer noch mikroskopischer (histologischer) Residualtumor: 88 % (N = 36)

R 1: Histologisch Residualtumor: 2 % (N = 1)

R 2: Makroskopisch und histologisch Residualtumor: 10 % (N = 4), davon 2 Patienten, bei denen nur Fernmetastasen entfernt wurden.

N = 41

e. RADIOLOGISCHE THERAPIE

Eine mehrwöchige radiologische Therapie wurde bei zwei Patienten durchgeführt, zunächst ohne Operationsabsicht. Da therapeutische Dosen in Höhe von je insgesamt 20.000 R ohne nennenswerten Erfolg blieben, wurden beide operiert.

Postoperativ mit voller Tumor-Dosis wurden 4 Patienten bestrahlt. Es wurden jeweils die Stelle des Primärtumors sowie die Lymphabflußgebiete bestrahlt.

Eine prophylaktische, unmittelbar präoperative Bestrahlung (maximal 1 Stunde vor Operationsbeginn) wurde in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen bei insgesamt 19 Patienten durchgeführt (Dermopan):

8 Patienten mit 6000 R

1 Patient mit 5000 R

3 Patienten mit 4000 R

7 Patienten mit uns nicht bekannter Strahlendosis.

Bei 19 Patienten wurde weder präoperativ noch postoperativ eine Bestrahlung durchgeführt.

f. SONSTIGE THERAPIE

Eine Immuntherapie wurde postoperativ bei 8 Patienten von der Dermatologischen Universitätsklinik durchgeführt. Sie erfolgte als adjuvante Therapie mit BCG-Immunisierung.

Ebenfalls von der Dermatologischen Klinik wurde in einem Fall eine Cytostatika-Therapie mit arterieller Perfusion durchgeführt.

Bei einem weiteren Patienten wurde die Immuntherapie mit postoperativer Bestrahlung kombiniert.

Von der Strahlentherapeutischen Abteilung der Universität Erlangen wurde ein Patient, der bereits die Immuntherapie durchlaufen hatte, postoperativ mit voller Tumordosis nachbestrahlt. Anschließend wurde noch mit Hyperthermie behandelt.

Eine alleinige chirurgische Behandlung erfuhren 30 Patienten. Davon wurden jedoch 19 Patienten einzeitig präoperativ vorbestrahlt.

III. HISTOLOGIE

a. HISTOLOGISCHE UND KLINISCHE EINTEILUNG DER MALIGNEN MELANOME

Nach CLARK und MCGOVERN unterscheidet man drei Typen bei der Klassifikation der malignen Melanome:

1. Das noduläre Melanom (NM)
2. Das oberflächlich sich ausbreitende Melanom oder "Superficial spreading melanoma" (SSM)
3. Das Lentigo maligna Melanom (LMM)

Im Krankengut unserer Klinik war folgende Verteilung zu errechnen:

1. Noduläres Melanom (NM): 26 % (N = 10)
2. Superficial spreading Melanom (SSM): 13 % (N = 5)
3. Lentigo maligna Melanom (LMM): 46 % (N = 18)

Die übrigen Melanome waren entweder Fernmetastasen (2 Pat. = 5 %), oder primäre enorale maligne Melanome (4 Pat. = 10 %). (N = 39) Bei weiteren 6 Patienten war eine Klassifizierung nicht möglich, da die Tumoren anoperiert waren.

b. HISTOLOGISCHE EINDRINGTIEFE

Soweit der Pathologe bereits die Invasion der malignen Melanome in die Tiefe der Haut nach dem Schema von CLARK vor-

genommen hatte, wurde diese übernommen. Wenn in einem älteren Histologiebefund die Eindringtiefe erfaßt worden war, wurde dieser Befund nachträglich in das moderne Schema nach CLARK integriert. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

- Level 1 (Der Tumor überschreitet nicht die Basalzellschicht): 12 % (N = 3)
- Level 2 (Der Tumor reicht bis in die Papillärzone): 17 % (N = 4)
- Level 3 (Der Tumor reicht bis an die Grenze von papillärer und retikulärer Schicht): 0 %
- Level 4 (Der Tumor reicht bis in die retikuläre Schicht): 50 % (N = 12)
- Level 5 (Der Tumor reicht bis in das subkutane Fettgewebe): 21 % (N = 5)

N = 24

Nicht klassifizierbar auf Grund des vorhandenen histologischen Befundes oder weil der Tumor anoperiert war: 13 Patienten.

Im enoralen Bereich ist das Schema der Invasionstiefe nicht anwendbar; ebenso gilt es nur für den Primärtumor, nicht für Fernmetastasen.

c. VERGLEICH OPERATIONS-SITUS UND HISTOLOGISCHER BEFUND

Bei 4 suprahyoïdalen Lymphknotenausräumungen und 15 Neck-dissections ergaben sich folgende histologische und klinische Vergleichsbefunde:

1. Operations-Situs: POS. und Histologie: POS. : 8 Pat.
2. Operations-Situs: POS. und Histologie: NEG. : 6 Pat.
3. Operations-Situs: NEG. und Histologie: NEG. : 4 Pat.
4. Operations-Situs: NEG. und Histologie: POS. : 0 Pat.

Insgesamt waren in 8 Fällen histologisch mit Krebszellen befallene Lymphknoten nachweisbar. In 10 Fällen war der histologische Befund negativ. Ein mikroskopischer Befund stand nicht mehr zur Verfügung (N = 19).

In 12 Fällen (=67 %) stimmten Operations-Situs und histologischer Befund überein, davon waren in 8 Fällen beide positiv und in 4 Fällen beide negativ. Wenn während der Operation keine Lymphknoten gefunden werden konnten, ergab auch die mikroskopische Untersuchung keine Tumorzellen. Bei 6 Patienten waren vergrößerte Lymphknotenpakete zu finden, die im histologischen Bild keine Tumorzellen zeigten.

Von 14 Patienten mit makroskopisch vergrößerten Lymphknoten im Operations-Situs ergab die Histologie in 8 Fällen Tumorbefall, in 6 Fällen keinen Tumorbefall. Dies entspricht einem zu erwartenden Tumorbefall von 57 % bei klinisch erkennbaren vergrößerten Lymphknoten im Operations-Situs.

IV. VERLAUF UND ÜBERLEBENSRATE

a. STATUS ALLER PATIENTEN

Als Stichtag wurde der Abschluß der Untersuchung am 30.09. 1980 gewählt. Zu diesem Zeitpunkt waren 33 % (N = 15) der Patienten verstorben, 40 % (N = 18) waren am Leben, in unserer Tumorkontrolle und klinisch tumorfrei. Von 12 Patienten (N = 27 %) war uns der Lebensstatus nicht bekannt. Bei 3 dieser 12 Patienten war die Tumorkontrolle nach Ablauf von 5 Jahren beendet, so daß man davon ausgehen kann, daß sie das maligne Melanom überlebt haben. (N = 45)

Betrachtet man nur die informativen Patienten, das heißt die Patienten, die sich noch in unserer Tumorkontrolle befinden, beziehungsweise von denen wir wissen, daß sie verstorben sind, so ergibt sich folgendes Bild:

Verstorben: 45 % (N = 15)

Lebend: 55 % (N = 18) N = 33

Wenn wir von den nichtinformativen Patienten, die drei, die nach 5 Jahren rezidivfrei aus der Tumorkontrolle ausgeschieden sind, zu den Überlebenden zählen, so zeigt sich folgender Zusammenhang:

Verstorben: 42 % (N = 15)

Lebend: 58 % (N = 21) N = 36

b. ÜBERLEBENSZEIT UND TODESURSACHE DER VERSTORBENEN PATIENTEN

Von den 15 Patienten, die verstorben sind, sind 12 am Tumor, am Tumorrezidiv oder an Fernmetastasen verstorben. Bei 3 Patienten war die Todesursache nicht eruierbar. Es ist schwierig in diesem Punkt eine Aussage zu machen, da die natürliche Absterbequote zu berücksichtigen ist.

Unmittelbar postoperativ ist kein Patient verstorben. Die durchschnittliche Überlebensrate der verstorbenen Patienten nach der Erstoperation betrug 2,3 Jahre ($N = 8$). Die Mindestüberlebensdauer postoperativ betrug 1,4 Jahre, die maximale Überlebenszeit 4 Jahre.

c. REZIDIVRATE

Bei allen Patienten, bei denen es zu einem Tumorrezidiv kam, wurde der Zeitabstand zwischen Operation und Auftreten des ersten Rezidivs berechnet. Dabei ergab sich eine Durchschnittszeit von 5,5 Monaten zwischen diesen Zeitpunkten. ($N = 10$) Das früheste Rezidiv trat bei unseren Patienten nach einem Monat auf, das späteste 14 Monate postoperativ.

Generell kann man also sagen, daß ein eventuelles Rezidiv spätestens nach einem guten Jahr in Erscheinung tritt, im Durchschnitt bereits jedoch nach 6 Monaten.

In diese Berechnungen wurden nicht die beiden Patienten einbezogen, bei denen zunächst eine therapeutische Bestrahlung durchgeführt worden war. In beiden Fällen trat ein Rezidiv auf, das eine nach 3 Monaten, das andere nach 9 Monaten. Beide Patienten wurden wegen des Mißerfolges der Bestrahlung operiert, beide Patienten sind verstorben.

Ein weiterer Sonderfall betrifft einen Patienten, bei dem die ursprüngliche histologische Diagnose "Melanosis circumscripta präblastomatosa DUBREUILH" lautete. In diesem Fall trat nach 23 Monaten ein Rezidiv auf. Die erneut durchgeführte Excision brachte die histologische Diagnose "Malignes Melanom".

Diese drei Fälle wurden wegen der gesonderten Ausgangslage nicht in die obige Berechnung miteinbezogen.

d. EINFLUß DES REZIDIVS AUF DIE ÜBERLEBENSRATE

Von den 13 Patienten, bei denen das genaue zeitliche Auftreten des ersten Rezidivs bekannt ist, sind 11 Patienten verstorben, darunter die beiden ursprünglich bestrahlten Tumorpatienten. Bei einem Patienten ist der jetzige Status nicht bekannt. Nur ein Patient hat das Auftreten eines Rezidivs sicher überlebt.

Generell kann man sagen, daß beim Auftreten eines Melanom-Rezidivs die Fünfjahresüberlebenschance auf unter 10 % sinkt. Andererseits ist aus der Untersuchung zu entnehmen, daß die

Rezidivfreiheit eines Patienten mit malignem Melanom ein Jahr postoperativ eine gute Prognose für das Überleben des Malignoms ergibt.

e. FÜNFJAHRESÜBERLEBENSRATE

Zur Errechnung der Fünfjahresüberlebensrate der Patienten mit malignem Melanom im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich wurden alle Patienten einbezogen, die bis zum 31.12.1975 operiert wurden. Dabei wurden drei Untergruppierungen vorgenommen, um klinisch relevante Aussagen treffen zu können.

1. Patienten aller klinischen Stadien

Diese Gruppe besteht aus 22 Patienten und umfaßt die klinischen Stadien I, II und III des malignen Melanoms.

Nach 5 Jahren waren 41 % (N = 9) noch am Leben und tumorfrei; genau die gleiche Anzahl von Patienten war verstorben. Der Status der restlichen 4 Patienten (=18 %) war nicht bekannt.

Errechnet man die Überlebensrate der informativen Patienten (N = 18), zeigt sich folgendes Bild:

Verstorben 50 % (N = 9), am Leben ebenfalls 50 % (N = 9). Zusammenfassend ergibt sich die Aussage, daß bei Patienten aller klinischen Stadien die Chance eine Fünfjahresheilung zu erzielen 50 zu 50 stehen.

2. Patienten der klinischen Stadien I und II

Diese Gruppe besteht aus 21 Patienten. Hier waren 5 Jahre postoperativ noch 43 % (N = 9) am Leben. 38 % (N = 8)

waren verstorben. Der Status von 4 Patienten ($N = 19 \%$) war unbekannt.

Errechnet man die Überlebensrate nur von den informativen Patienten ($N = 17$), zeigt sich folgendes:

Verstorben 47% ($N = 8$), am Leben 53% ($N = 9$)

3. Wenn man nur Patienten des klinischen Stadiums I betrachtet, das heißt wenn nur ein lokaler Befund vorliegt, so ergibt sich eine deutlich bessere Prognose. Es handelt sich um 16 Patienten. Nach 5 Jahren waren noch 56% am Leben ($N = 9$), 19% ($N = 3$) waren verstorben. Der Lebensstatus von 4 Patienten ($=25 \%$) war unbekannt.

Faßt man nur die informativen Patienten ($N = 12$) zusammen, so ergibt sich folgende Rechnung:

Nach 5 Jahren waren 75% am Leben und klinisch tumorfrei ($N = 9$), verstorben waren 25% ($N = 3$).

Zusammenfassend lassen sich also folgende Schlüsse ziehen:

Bei einem Patienten, bei dem bei der ersten stationären Aufnahme das klinische Stadium I eines malignen Melanoms vorliegt, wenn es also noch zu keiner regionären Lymphknotenabsiedelung gekommen ist, ergibt sich eine Fünfjahresüberlebensrate von 75% .

Alle Tumorpatienten, die das maligne Melanom überlebt haben, waren bei der Aufnahme dem klinischen Stadium I zuzurechnen. Im Gegensatz dazu ergaben die Untersuchungen, daß alle Patienten, die im klinischen Stadium II oder III waren, nach fünf Jahren verstorben sind.

Von unseren Patienten, die nach dem 01.01.1976 zum ersten Mal stationär aufgenommen und operiert wurden, läßt sich eine Fünfjahresüberlebensrate nicht errechnen. Es ist deshalb eine Zusammenstellung dieser Patienten unter folgenden Gesichtspunkten erfolgt (alle Daten beziehen sich dabei auf den Stand vom 30.09.1980):

Die Gesamtzahl der Patienten in diesem Zeitraum betrug 23. 52 % (N = 12) waren noch am Leben, klinisch tumorfrei und in unserer Tumorkontrolle. 26 % (N = 6) waren verstorben. Der Lebensstatus von 5 Patienten (N = 22 %) war unbekannt.

Beschränkt man sich auf die informativen Patienten (N = 18), so sind zwei Drittel der Tumorpatienten noch am Leben (N = 12), ein Drittel ist verstorben.

Die folgenden Diagramme zeigen die Überlebenskurven der Patienten mit malignem Melanom im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich getrennt nach klinischen Stadien und bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten und die informativen Patienten. (s. Tabelle 3-6)



Tabelle 3: Fünfjahresüberlebensrate aller Patienten mit malignem Melanom (OP bis 31.12.1975) (alle klinischen Stadien)

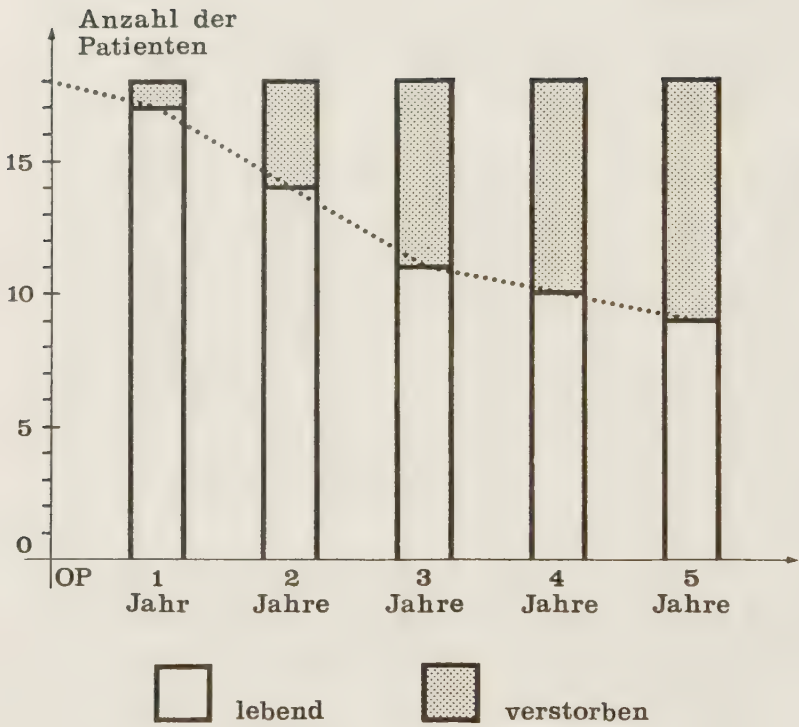


Tabelle 4: Fünfjahresüberlebenskurve der informativen
Patienten mit malignem Melanom (OP bis 31.12.1975)
(alle klinischen Stadien)

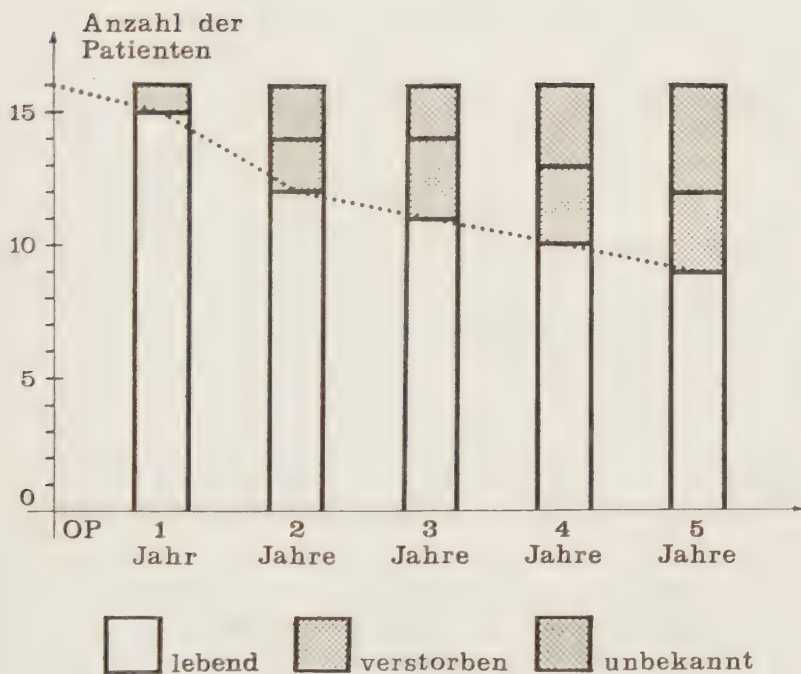


Tabelle 5: Fünfjahresüberlebenskurve der Patienten mit malignem Melanom im klinischen Stadium I (OP bis 31.12.1975)

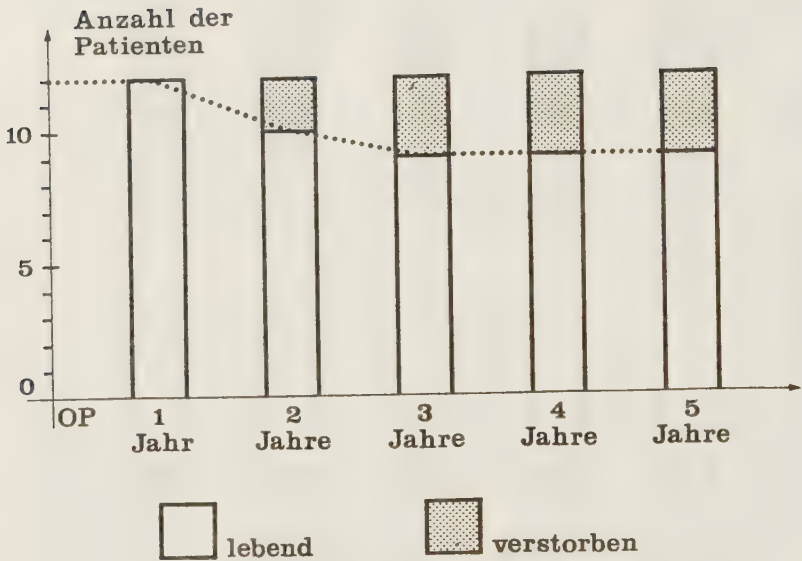


Tabelle 6: Fünfjahresüberlebenskurve der Patienten mit malignem Melanom im klinischen Stadium I (OP bis 31.12.1975) (nur informative Patienten)

V. PRIMÄRE ENORALE MALIGNE MELANOME

Wegen der Seltenheit der enoralen malignen Melanome sollen diese hier eine gesonderte Betrachtung erfahren. Wir haben im gesamten Untersuchungszeitraum von 1966 bis 1980 vier primäre enorale maligne Melanome gesehen, deren Anamnese und Verlauf im folgenden einzeln geschildert wird:

1. Patientin W.B. (63 Jahre): Die Patientin wurde Ende Januar 1976 von einem niedergelassenen Zahnarzt in unsere Poliklinik überwiesen mit der Diagnose "exsudativ-proliferative Schleimhautveränderung". Etwa fünf Jahre vorher seien die letzten Zähne extrahiert worden. Post extractionem sei ein Muttermal im Mund aufgetreten, das vor acht Wochen anfang zu wachsen.

In unserer Poliklinik wurde Anfang 1976 die kirschgroße Schleimhautveränderung in der Unterkieferfront links unter der Verdachtsdiagnose "Hämangiofibrom" in toto excidiert und eine Knochencurettage vorgenommen. Die histologische Untersuchung ergab jedoch eine "maligne Geschwulst vom Typ eines Melanoblastoms". Da Ränder und Grund der Abtragung frei von Tumorgewebe waren, wurde die Patientin zunächst nur streng überwacht.

Sechs Monate später fiel in der Tumorsprechstunde eine pflaumengroße, derbe, indolente, unverschiebliche Auftreibung links submandibulär auf, weswegen die Patientin erneut stationär aufgenommen wurde. Der Bereich des Primärtumors war

unauffällig. Im August 1976 wurde eine Neck-dissection links durchgeführt. Der Operationsbefund zeigte einen hühnereigroßen, verbackenen Tumor in der Submandibularloge. Die histologische Untersuchung ergab eine Lymphknotenmetastase eines malignen Melanoms.

Weitere zwei Monate später wurde in der Tumorüberwachung ein erneuter Lymphknoten entdeckt, diesmal rechts submandibulär. Die daraufhin vorgenommene suprahyoidale Lymphknotenausräumung rechts ergab histologisch eine Lymphknotenmetastase im Bereich der Glandula submandibularis.

Nach weiteren acht Monaten wurde die Patientin erneut hospitalisiert wegen einer infraauriculären Schwellung. Bei der präoperativen Untersuchung fanden sich palpable Lymphknoten in der rechten Axilla. Die Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigte multiple Verdichtungsherde in beiden Lungen. Die Patientin wurde deswegen noch am Aufnahmetag ohne weitere Therapie entlassen und eine regelmäßige Weiterkontrolle in unserer Tumorsprechstunde vereinbart.

Bei der letzten Tumorkontrolle im November 1977 zeigte sich eine therapieresistente Bronchitis, vermutlich bedingt durch die röntgenologisch nachgewiesenen Lungenmetastasen. Die Patientin verstarb im Januar 1978, zwei Jahre nach der Excision des Primärtumors.

2. Patientin B.E. (43 Jahre): Die Patientin bemerkte etwa fünf Wochen vor der stationären Aufnahme eine Auftreibung

auf dem Unterkieferalveolarkamm distal vom linken unteren Eckzahn. Sie suchte ihren Hauszahnarzt auf, der eine Excision zunächst ohne histologische Untersuchung vornahm. Nach acht Tagen sei die Veränderung erneut aufgetreten und ebenso entfernt worden.

Als die Veränderung ein drittes Mal auftrat, wurde die entnommene Weichteilexcision an das Pathologische Institut der Universität Erlangen eingesandt.

Die histologische Untersuchung ergab einen exulcerierten, anaplastisch entdifferenzierten, epithelialen malignen Tumor. Differentialdiagnostisch mußte die Frage offengelassen werden, ob es sich um eine Metastase handelt oder aber um einen exulcerierten Primärtumor vom Typ eines amelanotischen Melanoblastoms. Die an der Excisionsbasis nachweisbaren Gefäßeinbrüche wiesen auf eine möglicherweise bereits erfolgte Metastasierung hin.

Auf Grund des histologischen Befundes veranlaßte der Zahnarzt die sofortige Einweisung in die Universitäts-Kieferklinik Erlangen.

Bei der Aufnahme fanden sich enoral im Bereich der Unterkieferfront mehrere erbsengroße, dunkelrot bis bläuliche, indolente, weiche Vorwölbungen mit schmierigen Belägen. Das Röntgenbild zeigte von regio 35 bis 45 eine diffuse Knochenauflösung mit grober netzförmiger Struktur der Spongiosa. Bei der präoperativen Untersuchung in der Medizinischen Poliklinik wurde auf der Thoraxaufnahme eine homogene Verschattung der gesamten linken Lunge festgestellt.

Bei der daraufhin vorgenommenen Pleurapunktion entleerte sich ein Liter eines sanguinolenten Exsudates. Die zytologische Untersuchung des Pleurapunktates ergab jedoch nur Gruppe 2 des Diagnose-Schemas nach Papanicolaou, also einen uncharakteristischen Befund. Die Röntgenaufnahme nach der Punktion zeigte tumoröse Veränderungen an der gesamten linken Lunge; es handelte sich offenbar um knollige Metastasen.

Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich in wenigen Tagen so rapide, daß sie eine Woche nach der stationären Aufnahme unter den Anzeichen eines Herz- und Kreislaufversagens verstarb.

3. Patientin S.E. (59 Jahre): Die Patientin bemerkte etwa vier Jahre vor der stationären Aufnahme eine Verfärbung der rechten Oberlippe. Der behandelnde Arzt habe zu einer Bestrahlung geraten. Wegen der zu erwartenden kosmetischen Störung war die Patientin aber nicht mit einer Bestrahlung einverstanden. Die Pigmentation habe langsam zugenommen.

Etwa vier Monate vor der stationären Aufnahme habe sich ein erbsgroßer, dunkelbrauner Tumor über dem rechten Mundwinkel gebildet; gleichzeitig sei ein ähnlicher Tumor enoral an der Oberlippe entstanden. Vom Hausarzt wurde die Patientin an die Dermatologische Universitätsklinik Erlangen überwiesen.

In Absprache mit der Hautklinik wurde die Patientin eine Stunde vor der Operation bestrahlt und anschließend eine Excision

des Tumors mit en-bloc-Resektion der submandibulären Lymphknoten rechts durchgeführt. Der Defekt wurde mit einer Verschiebeplastik aus der linken Oberlippe und einer Schwenklappenplastik aus der Unterlippe gedeckt.

Die histologische Untersuchung ergab die Diagnose "Melanoblastom". Drei Monate später wurde eine Mundspaltenerweiterung durchgeführt mit Herstellung der Symmetrie im Bereich des rechten und linken Mundwinkels.

Ein Jahr nach dem Auftreten des Tumors und acht Monate nach der ersten Operation stellte sich die Patientin zum letzten Mal in unserer Tumorsprechstunde vor. Im Bereich des Primärtumors bestand kein Anhalt für ein Rezidiv. Submandibulär links fanden sich jedoch mehrere erbsgroße, leicht dolente, verschiebbliche Lymphknoten, die auf eine regionale Metastasierung hindeuteten. Den daraufhin vereinbarten stationären Termin zur Lymphknotenausräumung links hat die Patientin nicht wahrgenommen. Wir müssen annehmen, daß die Patientin kurze Zeit später verstorben ist.

Es handelt sich um den einzigen Fall im Beobachtungszeitraum von 1966 bis 1980, bei dem ein malignes Melanom gleichzeitig enoral und extraoral aufgetreten ist.

4. Patient V.J. (83 Jahre): Der Patient suchte auf Veranlassung seines Zahnarztes unsere Poliklinik im Januar 1980 auf. Es bestand eine Melanosis der gesamten Oberkieferschleimhaut in unterschiedlicher Ausprägung. Am Übergang vom harten

zum weichen Gaumen bestand eine Epithelläsion. Cervikale Lymphknoten waren nicht tastbar.

Wir entnahmen im Bereich der Oberkieferfront sowie im Bereich der Epithelläsion eine Probebiopsie. Die histologische Untersuchung ergab exulcerierte Anteile eines melanotischen malignen Melanoms. Die Geschwulstkomplexe reichten bis an die basale Abtragung heran und waren teilweise in ortsständige Schleimdrüsen eingewachsen.

In Anbetracht des hohen Alters und der sehr schlechten Prognose haben wir von einer weitergehenden Therapie abgesehen. Der Patient befindet sich seitdem in unserer ambulanten Tumorkontrolle. Der Prozeß ist seit 12 Monaten im wesentlichen stationär geblieben.

Faßt man alle vier Fälle enoraler maligner Melanome zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Es handelte sich um drei Frauen und einen Mann. Das Durchschnittsalter errechnet sich mit 62 Jahren und stimmt damit mit dem Durchschnittsalter aller Melanompatienten im Kiefer- und Gesichtsbereich überein. Auffallend ist die schlechte Prognose der Patienten mit enoralem malignen Melanom. Drei der vier Patienten sind verstorben. Ein Patient ist auf Grund des Alters und der lokalen Ausdehnung nicht mehr operabel.

VI. FERNMETASTASIERUNG IN DEN KIEFER UND GESICHTSBEREICH

Ebenso wie das primäre enorale maligne Melanom ist das Auftreten von Fernmetastasen des malignen Melanoms von einem Primärtumor einer anderen Körperregion in den Mund-, Kiefer- und Gesichts-Bereich sehr selten. Im untersuchten 15-Jahreszeitraum behandelten wir zwei Patienten, über deren Anamnese und Krankheitsverlauf wir im folgenden berichten:

1. Patient F.A. (49 Jahre): Der Patient bemerkte circa 18 Monate vor der ersten stationären Aufnahme Schwellungen im Bereich der rechten Axilla (4/78). Erst im September 1979 suchte er deswegen seinen Hausarzt auf, der ihn sofort in die Chirurgische Universitätsklinik Erlangen überwies. Hier wurde der Primärtumor im Rücken mit zwei lokalen Hautmetastasen entfernt und die rechte Axilla ausgeräumt.

Während der ambulanten Nachbehandlung wurde einen Monat später (10/79) ein Knoten in der rechten Wange entdeckt. Daraufhin erfolgte die Überweisung in die Universitäts-Kieferklinik zur Exstirpation des Knotens.

Die präoperativ vorgenommene Untersuchung des Patienten in der Medizinischen Poliklinik ergab einen klinisch unauffälligen Befund. Von den Laborwerten war nur die BKS und die Leukozytenzahl erhöht. Die Röntgen-Thorax-Untersuchung ergab jedoch "zahlreiche Metastasen von Stecknadelkopfgröße bis Taubeneigröße von verschiedener Dichte".

Trotz dieses Befundes haben wir aus psychologischen Gründen eine Excision des Tumors in Lokalanästhesie von enoral vorgenommen. Die histologische Untersuchung bestätigte die Verdachtsdiagnose einer Weichteilmetastase eines malignen Melanoms.

Drei Wochen später verstarb der Patient an den zahlreichen Lungenmetastasen.

2. Patientin K.B. (40 Jahre): Bei der Patientin wurde im August 1975 ein "Muttermal" am rechten Fuß in einem auswärtigen Krankenhaus entfernt. Die histologische Untersuchung ergab ein malignes Melanom. Sieben Monate später wurde die Patientin wegen einer Lymphknotenschwellung in der rechten Leiste vom Hausarzt in die Dermatologische Universitäts-Klinik Erlangen überwiesen. In Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik wurde eine Lymphknotenausräumung der rechten Leisten-
gend vorgenommen.

Nach der Lymphknotenausräumung wurde wöchentlich eine arterielle lokale Perfusion des rechten Beines mit Cytostatika durchgeführt. Einen Monat später (4/76) wurde in der Hautklinik ein Lymphknoten aus der linken Axilla entfernt. Die histologische Untersuchung ergab eine typische Melanom-Metastase.

Nach einem weiteren Monat (5/76) wurde uns die Patientin überwiesen wegen Verdacht auf eine Melanommetastase rechts submandibulär.

Bei der klinischen Untersuchung fand sich rechts submandibulär ein kirschgroßer, indolenter, gut verschieblicher Lymphknoten von derber Konsistenz.

Der Tumor wurde in Lokalanästhesie von extraoral entfernt. Die histologische Untersuchung bestätigte den Verdacht einer Lymphknotenmetastase eines malignen Melanoms.

Trotzdem verstarb die Patientin erst im Januar 1978, also 21 Monate nach der Fernaussaat, an Lungenmetastasen.

E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

I. KLINISCHE BEFUNDE

Die topographische Verteilung der malignen Melanome im Mund-Kiefer- und Gesichtsbereich zeigt keine wesentlichen Prädispektionsstellen. Am häufigsten sind die Wangen mit einem Anteil von 40 % betroffen. Der enorale Befall errechnet sich mit ca. 10 % der malignen Melanome in unserem Fachbereich. OBERMEYER und MÜLLER geben in ihrem Patientengut einen Anteil von 8,4 % an, LANGER errechnet 5,3 %. Die linke und rechte Gesichtshälfte sind erwartungsgemäß zu gleichen Teilen an der Tumorlokalisation beteiligt.

Die dermale Form des malignen Melanoms zeigt ein überwiegend solitäres Auftreten. Beim enoralen malignen Melanom haben wir bei 3 von 4 Fällen ein multiples Auftreten des Tumors gese-

hen. Dies spricht für die höhere maligne Potenz dieser Schleimhauttumoren, wie auch die Überlebensraten zeigen. Die frühzeitige lokale Infiltration und auch die in der Regel späte Entdeckung des Tumors ergeben eine äußerst schlechte Prognose.

Das maligne Melanom ist ein Tumor des Alters. Gegenteilige Eindrücke und Aussagen sind durch relativ seltene, aggressive Krankheitsverläufe bei jungen Patienten bedingt. Allein die Altersgruppe der 70 bis 80-jährigen Patienten stellt in unserem Krankengut ein Drittel aller Patienten dar. Fast zwei Drittel unserer Patienten sind sechzig Jahre und älter. Das Durchschnittsalter errechnet sich mit 62,4 Jahren.

COCHRAN gibt ein Durchschnittsalter von 56 Jahren an, berechnet bei Patienten mit malignen Melanomen aller Körperlokalisationen, OBERMEYER und MÜLLER fanden ein Durchschnittsalter von 55 Jahren im Kopf- und Halsbereich. Hier ergibt sich also kein wesentlicher Unterschied.

Zwei Drittel unserer Patienten waren Frauen. Dieses Überwiegen der weiblichen Fälle wird häufig in der Literatur bestätigt (SINNER, EBNER und SANTLER, JACKELS, PROPPE, OBERMEYER und MÜLLER).

Als ätiologisches Moment für die Entstehung von malignen Hauttumoren wurde immer wieder eine langjährige intensive Sonnenbestrahlung diskutiert. Wir haben in unserer Untersuchung anamnestisch keinen Anhalt dafür gefunden. Auch andere

auslösende Faktoren wie Trauma, Frosteinwirkung, Verbrennung, Röntgenbestrahlung und chronische Arsenintoxikation (MITTERMEYER) ließen sich für die von uns beobachteten malignen Melanome nicht nachweisen.

Auffallend ist der große Unterschied in der Symptomzeit. Sie reicht von wenigen Wochen bis zu fünf Jahren. Selbst wenn man den Patientenangaben kritisch gegenübersteht, zeigt dies doch ein deutlich unterschiedliches Verhalten des malignen Melanoms; diese Schwankungsbreite läßt sich weder aus dem histologischen Bild noch auf andere Weise befriedigend erklären. Es zeigt sich zwar, daß das Lentigo Maligna Melanom (LMM) und das oberflächlich sich ausbreitende Melanom (SSM) sich klinisch etwas gutartiger verhalten als das Noduläre Melanom (NM), die große Spannbreite der Symptomzeit ist damit aber nicht zu erklären.

Die durchschnittliche Tumorgroße betrug in unserer Untersuchung 12,6 mm bei einer maximalen Ausdehnung von 30 mm und einer minimalen von 5 mm. In einem Patientenkollektiv der Hautklinik Düsseldorf (JACKELS) wurde ein Durchschnittswert von 16,7 mm gefunden.

Die Entwicklung des malignen Melanoms aus den folgenden Vorstufen ist heute unbestritten: Entstehung aus einem Nävus, aus unveränderter Haut (Mélanome d' emblée) und aus einer Melanosis circumscripta präblastomatosa DUBREUILH. MITTERMAYER errechnet dafür eine Verteilung von 70 zu 15 zu 15.

Ähnliche Werte finden wir im gesamten wissenschaftlichen Schrifttum, jedoch ohne Berücksichtigung der verschiedenen Körperregionen (Übersicht bei THULMANN). Wir haben im Kiefer- und Gesichtsbereich eine Verteilung von 30 zu 20 zu 50 gefunden. Dieses deutliche Überwiegen des Morbus DUBREUILH bei der Entstehung der Gesichtsmelanome wird von SELLE und MAHRLE bestätigt, ebenso von JACKELS. Bei der günstigeren Prognose des LMM ist dies mit eine Erklärung der vergleichsweise hohen 5-Jahresüberlebensrate.

Die Wichtigkeit des klinischen Stadiums für die Prognose des malignen Melanoms zeigt sich in der Fünfjahresüberlebensrate (s. Tabelle 3-6). Vor dem operativen Eingriff ist deshalb eine genaue Untersuchung der Lymphabflußgebiete angezeigt. Dabei bedeutet jedoch ein palpabler Lymphknoten noch keine Krebszellenabsiedelung.

Der hohe Prozentsatz (80 %) des Stadiums I bei unserem Krankengut bei der ersten stationären Aufnahme erklärt die im Vergleich mit anderen malignen Tumoren unseres Fachgebietes gute Prognose. In der Literatur wird ein Durchschnittswert von 62 % für das Stadium I angegeben (THULMANN). Die Werte für das Stadium II (regionale Metastasierung) betragen 27 %, für das Stadium III (Fernmetastasen) 11 %. Diese Werte beziehen sich jedoch auf maligne Melanome aller Körperregionen.

Es darf jedoch nicht verkannt werden, daß diese rein klinische Einteilung nicht exakt ist und das Stadium I zu häufig diagnostiziert wird; insbesondere dann, wenn der Tumor be-

reits Mikrometastasen in die regionären Lymphknoten abgesiedelt hat, diese jedoch klinisch noch nicht tastbar sind. Der klinische Wert für die Prognose ist jedoch unumstritten.

Wenn der Verdacht auf ein malignes Melanom besteht, sollte keine Probeexcision durchgeführt werden. Bei etwa 30 % unserer Patienten wurde eine solche "Vorbehandlung" durchgeführt, vor allem dann, wenn an einen malignen Tumor nicht gedacht wurde oder bei untypischer Anamnese und Verlauf. In jedem Fall muß der Excision eines scheinbar harmlosen Nävus die histologische Untersuchung folgen. Die Excision sollte immer eine vollständige Entfernung der Veränderung zum Ziele haben. Nach wie vor ist die intraoperative Schnellschnittuntersuchung das beste therapeutische Vorgehen. Je nach Eindringtiefe des malignen Melanoms kann dann sofort eine Lymphknotenausräumung angeschlossen werden.

Das hochtourige Abschleifen eines Nävus, wie es bei einem unserer Patienten vorgenommen worden war, ist streng kontraindiziert. Daraus resultiert immer eine nur unvollständige Entfernung. Außerdem kann keine feingewebliche Untersuchung vorgenommen werden.

Vor einer Operation muß immer abgeklärt werden, ob das zunächst imponierende maligne Melanom der Primärtumor ist oder ob eine Fernmetastase vorliegt. In einem solchen Falle ist dann selbstverständlich ein anderes therapeutische Vorgehen angezeigt.

Die Jahresverteilung der Melanompatienten an unserer Klinik zeigt eine steigende Tendenz. In den letzten 5 Jahren hat sich eine Verdoppelung der Patienten ergeben. Bei der vergleichsweise niedrigen Zahl der Patienten ist jedoch eine kritische Betrachtung dieser Zahlen angebracht. Andererseits berichten COSMAN, HEDDLE und CRIKELAIR über eine Zunahme des Melanoms im Staate New York um 200 % in den letzten 20 Jahren. Weitere Berichte über eine zunehmende Häufigkeit liegen aus Texas, Canada, Australien und England vor. Die Ursachen für diesen Trend sind unklar.

II. THERAPIE

Für die Behandlung maligner Melanome werden drei generelle Verfahren empfohlen:

1. Die rein chirurgische Therapie
2. Die rein radiologische Therapie
3. Die kombiniert radiologisch-chirurgische Therapie

Die rein radiologische Therapie wurde in den letzten zehn Jahren immer mehr verlassen. Ein gewichtiges Argument gegen die alleinige Strahlentherapie ist der Hinweis auf die starke Hyperämie und Gefäßerweiterung des "Tumorbettes", die der Einschwemmung von Tumormetastasen in die Lymph- und Blutbahn Vorschub leisten kann (HORNSTEIN/REHRMANN). Weiterhin ist bekannt, daß die Zellen des malignen Melanoms relativ strahlenresistent sind und bis zu ihrer völligen Vernichtung Gesamt-

dosen bis zu 20.000 R benötigen, unter Umständen noch mehr (WISKEMANN und ROHDE).

Das entscheidende Problem bei der radiologischen Therapie ist das Fehlen eines histologischen Befundes. Selbst erfahrene Ärzte aus den betreffenden Fachgebieten geben eine maximale Trefferquote von 70 % bei der klinischen Diagnose des malignen Melanoms an. Die Fehlerquote kann auf Grund differentialdiagnostischer Schwierigkeiten und der sich daraus ergebenden Verwechslungsgefahr mit harmloseren Erkrankungen bis zu 50 % ansteigen. Damit wird jede rein radiologische orientierte Statistik unsicher, ja wertlos (KORTING).

Entscheidend für den therapeutischen Fortschritt beim Melanom im Gesichtsbereich ist die Tatsache, daß die Methoden der plastischen Chirurgie stark verbessert sind. Trotz der verbesserten rekonstruktiven Maßnahmen ist die in der Allgemeinchirurgie geforderte Radikalität mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm, in Richtung Lymphabfluß von 10 cm, im Gesicht nicht erreichbar. (GRIMM und MÜLLER). Sie ist auch nicht unbedingt erforderlich, wie die Überlebensrate zeigt.

CONLEY fordert bei malignen Melanomen des Skalpess einen Sicherheitsabstand von 4 cm nach allen Seiten. Diese Forderung wird dadurch unterstützt, daß er im Bereich der behaarten Kopfhaut eine erhöhte Metastasierungsfrequenz der malignen Melanome gefunden hat.

MCNEER et al. betonen, daß sich das Rezidiv und Metastasen des malignen Melanoms gewöhnlich auf der Strecke zwischen Primärtumor und dem regionären Lymphabflußgebiet einstellen. Deshalb sollte das Ausmaß des in die Excision einzubeziehenden Gewebes in dieser Richtung noch größer sein als nach lateral oder der Lymphabflußrichtung entgegen. LEHR und Mitarbeiter setzten sich für die weite Excision mit gleichzeitiger Lymphknotenausräumung im En-bloc-Verfahren ein.

Auch unser Konzept der Behandlung der malignen Melanome im Kopf- und Gesichtsbereich besteht in der lokal unterschiedlich weiten, jedoch immer möglichst radikalen Entfernung des Tumors. In der Regel wird nach der Entnahme von Randproben und histologischen Tumorfreiheit eine primäre plastische Rekonstruktion angestrebt. Diese Rekonstruktion erfolgt meist mit Hilfe einer Nahlappenplastik nach den Regeln der plastischen Chirurgie. Bei großen Entnahmedefekten erfolgt die Deckung mit Vollhaut- oder Spalthauttransplantaten.

Ob eine Lymphknotenausräumung der cervikalen Lymphabflußgebiete durchgeführt wird hängt vom klinischen Stadium des Tumors und von der histologischen Eindringtiefe (Invasionslevel) des malignen Melanoms ab.

Im klinischen Stadium I, das heißt wenn sich keine Hinweise für eine regionale Lymphknotenabsiedelung ergeben, wird bei einer Eindringtiefe von Level 1-3 lediglich eine radikale Tumorentfernung durchgeführt. Level 3 bedeutet, daß die Melanomzellen bis an die Grenze von papillärer und retiku-

lärer Schicht reichen (s. Abb. 1). Bis zu dieser Eindringtiefe kann man auf eine prophylaktische Lymphknotenausräumung verzichten. In die Operationsplanung gehen natürlich auch die genaue Lage des Tumors ein, seine Entfernung zu den cervikalen Lymphabflußgebieten und die Einsicht und Einstellung des Patienten. Gerade im Gesichtsbereich ist der Patient einer radikalen Operation trotz intensiver Aufklärung über den Ernst der Erkrankung nicht immer zugänglich.

Überschreitet der Tumor die Grenze von papillärer und retikulärer Schicht und dringt in die retikuläre Schicht (Level 4) oder in das subkutane Fettgewebe (Level 5) vor, wird die Excision weit im Gesunden und die gleichzeitige Ausräumung der cervikalen Lymphknoten im Block gefordert (FRANKLIN et al.).

Im klinischen Stadium II, also beim Nachweis palpabler Lymphknoten, wird in jedem Fall die Tumorexcision bei gleichzeitiger radikaler Lymphknotenausräumung als letzte Möglichkeit empfohlen.

Wie unsere Untersuchung zeigt, wurden zwar bei 80 % der Patienten mit Neck-dissection oder suprahyoidaler Lymphknotenausräumung makroskopisch erkennbare Lymphknoten im Operationsitus gefunden, davon waren aber wiederum nur 57 % auch histologisch positiv. Wurden während der Operation keine vergrößerten Lymphknoten gefunden, dann ergab auch die mikroskopische Untersuchung keinen Lymphknotenbefall.

Bei der Erfassung der verschiedenen Invasionslevels haben wir gefunden, daß in etwa einem Drittel Level 1 oder 2 vorlag. Bei der Hälfte der Patienten wurde der Invasionslevel 4 gefunden, bei weiteren 20 % der Invasionslevel 5. Dies würde bedeuten, daß die Ausräumung der Lymphabflußgebiete bei 70 % der Patienten erforderlich gewesen wäre. Wie bereits erwähnt, sind jedoch nicht alle Patienten zu einer radikalen Tumoroperation im Kiefer- und Gesichtsbereich bereit, vor allem wegen der zu erwartenden ästhetischen Störungen.

Die Typenverteilung der malignen Melanome nach CLARK und MCGOVERN zeigt im Gesicht eine andere Verteilung als an den Extremitäten und am Stamm. Die prognostisch günstigere Form des LMM finden wir in etwa der Hälfte der Fälle. Diese Form erfordert in der Regel ein weniger radikales Vorgehen.

Auch die nachträgliche Erfassung von Tumorresten, sowohl klinisch wie histologisch (sog. R-Klassifikation) zeigt, daß ein Residualtumor in 88 % der Fälle nicht mehr nachweisbar war.

Ergänzend zur chirurgischen Therapie wird erwähnt, daß wir in zwei Fällen eine Parotidektomie durchgeführt haben, um auch die Lymphknoten in diesem Bereich mitzuentfernen. Von einigen Autoren (K. PAPE, GREENE und BERNIER) wird dies sogar grundsätzlich beim malignen Melanom des oberen Gesichtes gefordert. Wenn man dieses Konzept auch für zu radikal hält, sollte man doch den Lymphknoten der Glandula parotis seine besondere Aufmerksamkeit widmen.

Grundsätzlich läßt sich sagen, daß sich die Hoffnungen auf eine allgemein internistische Therapie nicht erfüllt haben. Dies gilt insbesondere für die Zytostatika, die klinisch nicht zu überzeugen vermochten (GRIMM und MÜLLER).

Auch die intratumoral applizierte BCG-Impfung (SEIGLER et al.) ist den Beweis ihrer Wirksamkeit beim malignen Melanom schuldig geblieben. Sie ist außerdem nicht als alleinige Therapie möglich, sondern wird nur adjuvant durchgeführt.

Neben der alleinigen chirurgischen Therapie, wie sie sich zuerst vor allem in anglo-amerikanischen Therapiekonzepten durchgesetzt hat, hat sich auch die von GREITHER, HORNSTEIN und REHRMANN inaugurierte kombiniert radiologisch-chirurgische Therapie bewährt. Dieses Verfahren möchte die Vorteile beider Methoden miteinander kombinieren, das heißt die devitalisierende Wirkung der Röntgenstrahlung auf die Melanomzellen mit den Vorzügen der Radikaloperation vereinen. Der Hauptnachteil der Vorbestrahlung, die Gefahr der erhöhten Tumoraussaat durch Hyperämie wird dabei folgendermaßen verhindert: Es werden in einer einzigen Sitzung 4000 bis 6000 R unter Röntgennahbedingungen auf den Tumor und seine unmittelbare Umgebung eingestrahlt und innerhalb der nächsten 30 bis 60 Minuten erfolgt die Excision des Tumors außerhalb des bestrahlten Bezirkes, also im makroskopisch Gesunden. Das Bestrahlungsfeld ist genau markiert, so daß der Operateur sein Vorgehen danach richten kann.

Auch 19 unserer Patienten wurden nach diesem Konzept behandelt. Die verhältnismäßig kleine Anzahl der Patienten läßt entgeltliche Aussagen noch nicht zu. Es erscheint noch fraglich, ob durch dieses Verfahren der Prozentsatz der Dauerheilungen heraufgesetzt werden kann. Es erscheint aber schon als gewisser therapeutischer Erfolg, wenn es zu einem Hinausschieben der Überlebensgrenze kommt. Unbestritten bleibt jedoch, daß allein die möglichst frühzeitige, radikale chirurgische Tumorentfernung eine Dauerheilung eines Patienten mit malignem Melanom bewirken kann.

III. VERLAUF UND ÜBERLEBENSRATE

In vielen Lehrbüchern wird das maligne Melanom als die bösartigste Geschwulst, die den Menschen befallen kann, bezeichnet. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir dies jedoch nicht bestätigen. Es gibt Tumoren, erwähnt seien hier nur die Sarkome und bestimmte Leukämieformen, die fast immer tödlich verlaufen. Selbst wenn man Patienten aller klinischen Stadien zusammenfaßt, ergibt sich für unseren Fachbereich eine Fünfjahresüberlebensrate von 50 %. Vergleicht man dazu die Angaben aus der Literatur, so findet man für Patienten aller klinischen Stadien eine Fünfjahresüberlebensrate von durchschnittlich 37 %, da bei schwanken die Zahlen zwischen 15 und 49 % (Übersicht bei THULMANN). Dies gilt für Patienten mit malignem Melanom aller Körperregionen.

Nimmt man nur die Patienten mit malignem Melanom an Kopf und Hals, steigt die Überlebensrate auf durchschnittlich 41 %. Die

Zahlen aus dem wissenschaftlichen Schrifttum liegen zwischen 18 % (SINNER) und 71 % (FRANKLIN, REYNOLDS und PAGE). Die letztgenannte Fünfjahresüberlebensrate wurde dabei an Patienten des klinischen Stadiums I, also bei lokalem Befund, errechnet. Auch in unserem Patientengut waren 75 % der Patienten im klinischen Stadium I nach 5 Jahren am Leben und klinisch tumorfrei. Diese Werte sind verglichen mit anderen malignen Tumoren erstaunlich hoch.

Zusammenfassend läßt sich aus unserer Untersuchung entnehmen, daß die Chancen den Tumor zu überleben von 50 % auf 75 % ansteigen, wenn sich der Patient eindeutig dem klinischen Stadium I zuordnen läßt.

Diese Aussagen haben aber für den einzelnen Patienten nur statistischen Wert. Sobald nämlich eine regionale Metastasierung vorliegt, sinkt die Überlebenschance auf ganz geringe Werte ab. Dies gilt erstaunlicherweise nicht nur für Patienten mit Fernmetastasen, von denen erwartungsgemäß nach fünf Jahren keiner mehr am Leben war. Auch unsere Patienten mit histologisch nachgewiesener regionaler Lymphknotenmetastasierung sind alle verstorben. Die entscheidende Frage sowohl für den Patienten wie für den Arzt ist also, ob das maligne Melanom bereits in irgendeiner Form metastasiert hat.

Die gleiche Aussage läßt sich aus dem Einfluß der Rezidivrate auf die Fünfjahresüberlebensrate machen. Von unseren 13 Patienten, bei denen das zeitliche Auftreten des ersten Rezidivs bekannt ist, sind 11 Patienten verstorben, darunter die

beiden ursprünglich bestrahlten Patienten. Von einem Patienten ist der Lebensstatus unbekannt. Nur ein einziger Patient hat das Auftreten eines Rezidivs, das sofort chirurgisch entfernt, wurde, sicher überlebt. Generell kann man sagen, daß bei Auftreten eines Melanomrezidivs die Fünfjahresüberlebenschance auf unter 10 % sinkt.

Für die postoperative Tumorkontrolle ist die Frage wichtig, wann mit dem Auftreten eines Tumorreizidivs gerechnet werden muß. Wir haben eine Durchschnittszeit von circa 6 Monaten für den Zeitabstand zwischen Operation und Auftreten des ersten Rezidivs errechnen können. Die Schwankungsbreite betrug zwischen 1 und 14 Monaten.

Als Konsequenz daraus muß für das erste Jahr postoperativ eine Tumorkontrolle im Abstand von 4 Wochen gefordert werden, um ein eventuell erneutes Auftreten möglichst frühzeitig erfassen und behandeln zu können. Auch dann wird die Chance einer entgeltigen Heilung noch relativ gering sein. Andererseits läßt sich aus der Untersuchung entnehmen, daß die Rezidivfreiheit eines Patienten mit operiertem malignen Melanom 1 Jahr postoperativ eine sehr gute Prognose für das Überleben ergibt.

Bei unseren verstorbenen Patienten ist die Tatsache zu berücksichtigen, daß das maligne Melanom ein Tumor des Alters ist. Es sind deshalb nicht unbedingt alle Todesfälle dem Tumor zuzuschreiben, sondern es muß die natürliche Absterberate infolge der Altermorbidity berücksichtigt werden. Von den 15 Patienten sind 12 am Tumor, an einem Rezidiv oder an den auf-

getretenen Fernmetastasen verstorben. Bei 3 Patienten war die Todesursache nicht zu klären.

Unmittelbar postoperativ ist kein Patient verstorben, trotz der Größe des Eingriffs. Dies ist vor allem modernen, wenig belastenden Anästhesiemethoden zu verdanken. Außerdem kann ein Patient nach Operationen im Kiefer- und Gesichtsbereich vergleichsweise frühzeitig mobilisiert werden.

Die durchschnittliche Überlebensdauer der verstorbenen Patienten nach der Erstoperation betrug 2,3 Jahre. FRANKLIN, REYNOLDS und PAGE berichten in ihrem Patientengut von einer durchschnittlichen Überlebensdauer von 2,6 Jahren.

Die maximale Überlebensdauer der verstorbenen Patienten betrug 4 Jahre. Da das Rezidiv bei unserem Patientengut spätestens 14 Monate postoperativ auftrat, erscheint eine fünfjährige Tumorerüberwachung als völlig ausreichend. Ein späteres Rezidiv ist nur bei einem Fall von Melanosis circumscripta DUBREUILH aufgetreten.

Da der Tumor die beste Überlebenschance im Frühstadium bietet, gilt es vor allem die Frühstadien der Erkrankung zu erfassen, da auch die geringe Eindringtiefe mit einer besseren Prognose korreliert (HARTWELL et al., CLARK et al.).

IV. PRIMÄRE ENORALE MALIGNE MELANOME

Primäre enorale maligne Melanome sind sehr selten. Wir haben in den letzten 15 Jahren an unserer Klinik nur 4 Fälle gesehen. Die Anamnese und der Verlauf wurden ausführlich geschildert. Wegen der geringen Anzahl der Patienten ist eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigen auch unsere Fälle einen extrem bösartigen Verlauf. Drei der vier Patienten sind verstorben. Ein Patient ist auf Grund des Alters und der lokalen Ausdehnung nicht mehr operabel.

Das Durchschnittsalter errechnet sich mit 62 Jahren und stimmt mit dem Durchschnittsalter der übrigen Melanompatienten überein. Es handelt sich um drei Frauen und einen Mann. In der Literatur wird beim enoralen malignen Melanom im Gegensatz zur dermalen Form ein Überwiegen der Männer beobachtet (SCHÜRMANN, HERFERT, MEDAK). LIVERSEGE gibt für Frauen und Männer den gleichen Befall an.

Zur Diagnostik empfehlen PAPE und MEDAK die Abstrichentnahme zur cytologischen Untersuchung. Die Probeexcision ist wegen der Streuungsgefahr kontraindiziert.

Wie bereits erwähnt ist nicht genau bekannt, ob das maligne Melanom auch in der Mundhöhle die typischen präkanzerösen Vorstadien durchläuft. Eine unserer Patientinnen berichtet von einem jahrelang bestehenden "Muttermal" auf dem Zahnfleisch. Es ist jedoch anzunehmen, daß das primäre enorale

maligne Melanom meistens auf unveränderter Schleimhaut entsteht (DUCKWORTH). CHAUDHRY, HAMPEL und GORLIN haben jedoch in 30 % der Fälle vorausgegangene Pigmentationen beobachtet. Als bevorzugte Lokalisation geben diese Autoren den Oberkiefer an (harter Gaumen 51 %, Alveolarkamm 21 %, weicher Gaumen 8 %).

Als Therapie der Wahl bei Patienten ohne Metastasierung gilt die chirurgische Entfernung; dabei ist die Frage der prophylaktischen Lymphknotenausräumung strittig, da der Tumor häufig im Oberkiefer auftritt. Eine andere Therapiemöglichkeit ist die Bestrahlung, die in der Regel nur palliativ sein kann.

Unumstritten ist im wissenschaftlichen Schrifttum die äußerst schlechte Prognose des enoralen malignen Melanoms. Die Angaben für die Fünfjahresüberlebensrate schwanken zwischen 5 % (CHAUDHRY, HAMPEL, GORLIN) und 19,6 % (LIVERSEGE). Nach ENEROTH weisen die meisten Patienten bereits bei der ersten Vorstellung Regionäre- oder Fernmetastasen auf.

Während das maligne Melanom der äußeren Haut den Patienten in der Regel zuerst zum Dermatologen oder Chirurgen führt, wird ein primäres enorales malignes Melanom häufig zuerst vom Zahnarzt gesehen. Wegen der schlechten Prognose ist eine frühzeitige Erfassung der Tumoren dringend erforderlich. Dem Zahnarzt fällt deshalb die Aufgabe zu, pigmentierte Schleimhautveränderungen genau zu untersuchen und die entsprechende Abklärung schnell zu veranlassen. Dies ist die einzige Möglichkeit, die Überlebenschancen der Patienten zu verbessern.

V. FERNMETASTASIERUNG IN DEN KIEFER- UND GESICHTSBEREICH

Noch seltener als über primäre enorale maligne Melanome wird in der Literatur über eine Fernmetastasierung anderer maligner Melanome in den Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich berichtet. BLUESTONE erwähnte 1953 eine Melanommetastase im Unterkiefer, die einer Zahnextraktion folgte. (PENNEY berichtete 1957 über eine Melanommetastase im linken Unterkiefer. Dem Patienten war 13 Jahre vorher das linke Auge wegen eines malignen Melanoms entfernt worden. Über eine weitere Melanommetastase berichteten PLISKIN und Mitarbeiter 1976. Diese Metastase imponierte als Gingivaschwellung.

In der deutschsprachigen Literatur wurde 1957 von ELMERING über eine Melanommetastase berichtet. Diese trat ebenfalls im Unterkiefer auf. Der Primärtumor war im linken Auge gefunden worden.

Die Anamnese und der klinische Verlauf der beiden Patienten, die 1976 und 1979 in unserer Klinik wegen Fernmetastasen eines malignen Melanoms in den Kiefer- und Gesichtsbereich behandelt wurden, ist bereits geschildert worden.

Durch die Fernmetastasierung ist die Prognose in jedem Falle infaust, beide Patienten sind verstorben. Erwähnenswert ist jedoch, daß ein Patient die Aussaat der Krebszellen in die Lunge nur etwa 2 Monate überlebt hat. Die andere Patientin hingegen verstarb erst 21 Monate nach der histologisch gesicherten Fernaussaat. Dies bestätigt erneut den beim einzelnen Patienten nicht vorhersehbaren Verlauf des malignen Melanoms.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht das klinische Verhalten und die Überlebensrate der Patienten mit malignem Melanom im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Es handelte sich um 45 Patienten, die zwischen 1966 und 1980 in der Klinik für Kieferchirurgie der Universität Erlangen operiert wurden. Bei 4 Patienten handelte es sich um ein primäres enorales malignes Melanom, bei 2 Patienten um eine Fernmetastasierung aus anderen Körperregionen in den Kiefer-Gesichtsbereich.

Die topographische Verteilung zeigte eine Bevorzugung der Wangen, der enorale Anteil betrug 10 %. Die dermale Form des Tumors trat solitär auf, die enorale Form multipel. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 62,4 Jahre; es handelte sich um zwei Drittel Frauen und ein Drittel Männer. Die durchschnittliche Symptomzeit vor Therapiebeginn betrug 48 Wochen, bei einer Spanne von 4 Wochen bis 5 Jahren. Die durchschnittliche Tumorgröße wurde mit 12,6 mm errechnet. Das maligne Melanom der Gesichtshaut entwickelte sich in 30 % der Fälle aus einem Nävus, in 20 % auf unveränderter Haut und in 50 % aus einer Melanosis circumscripta DUBREUILH. Bei der stationären Aufnahme lag in 82 % ein lokaler Befund vor (Stadium I), in 11 % eine eindeutige regionale Metastasierung und in 7 % der Fälle eine generelle Metastasierung. In der Jahresverteilung fanden wir eine steigende Tendenz mit einer Verdoppelung der Patientenzahl in den letzten 5 Jahren.

Der durchschnittliche Sicherheitsabstand bei der Operation betrug 2 cm. In der Regel wurde eine primäre Defektdeckung durchgeführt, teils mit Nahlappen-Plastiken, teils mit freien Hauttransplantaten. Bei etwa der Hälfte der Patienten war eine Lymphknotenausräumung erforderlich. Im Operationssitus wurden in 80 % vergrößerte Lymphknoten gefunden, die in 57 % von Tumorzellen befallen waren. Bei der histologischen Untersuchung lag in 30 % der Fälle der Invasionslevel 1 und 2 vor, in 50 % Level 4 und in 20 % Level 5. In der Typenverteilung handelte es sich in 26 % um ein Noduläres Melanom, in 13 % um ein oberflächlich sich ausbreitendes Melanom und in 46 % um das prognostisch günstigere Lentigo maligna Melanom. In zwei Drittel der Fälle stimmte der Lymphknotenbefall im Operationssitus mit dem histologischen Befund überein. Bei den restlichen Patienten waren die klinisch vergrößerten Lymphknoten nicht mit Tumorzellen befallen. Bei 19 Patienten wurde unmittelbar präoperativ eine Bestrahlung mit dem Dermopangerät durchgeführt. Die Bestrahlungsdosis betrug zwischen 4000 und 6000 R.

Bei Abschluß der Untersuchung waren 33 % der Patienten verstorben, 40 % am Leben und tumorfrei, der Rest war unbekannt. Von 15 verstorbenen Patienten sind 12 am Tumor verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit der verstorbenen Patienten betrug 2,3 Jahre, maximal 4 Jahre. Tumorrezidive traten spätestens 14 Monate postoperativ auf, im Durchschnitt nach 5,5 Monaten. Beim Auftreten eines Rezidivs sank die Fünfjahresüberlebensrate auf unter 10 %. Die Fünfjahresüberlebensrate der Patienten aller klinischen Stadien betrug 50 %, bei

Patienten im Stadium I 75 %. Alle Patienten mit regionalen oder Fernmetastasen sind verstorben. Die im Kiefer- und Gesichtsbereich eingeschränkte Radikalität der Tumorentfernung war nicht mit einer höheren Rezidivrate oder einer geringeren Überlebensrate belastet.

Die primären enoralen malignen Melanome sind sehr selten und wurden gesondert betrachtet. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre. Die Prognose ist sehr schlecht. Eine Fernmetastasierung anderer maligner Melanome in den Kiefer- und Gesichtsbereich ist ebenfalls sehr selten. Es wurden 2 Fälle beschrieben, wobei die Prognose ebenfalls schlecht ist. In Übereinstimmung mit den übrigen malignen Tumoren, die den Menschen befallen können, wird auch beim Auftreten eines malignen Melanoms bestätigt, daß die beste Überlebenschance besteht, wenn der Tumor im Frühstadium erfaßt und behandelt wird.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Baldrige, O.L., C.A. Waldron:
 Malignant melanomas of the mouth.
 Oral Surg. Med. Path. 7 (1954) H. 10, 1108

- 2) Bennett, A.J., M.P. Salomon, W. Jarrett:
 Superficial spreading melanoma of the
 buccal mucosa.
 J. Oral Surg. 34 (1976) 1109

- 3) Bluestone, L.I.:
 Malignant melanoma metastatic to the
 mandible.
 Oral Surg. Med. Path. 6 (1953) H. 1, 237

- 4) Borello, E.D., H.O. Sedano, O. Rossi-Maino,
 R. Martinez-Ramseyer:
 Primary malignant melanoma of the oral
 cavity.
 Oral Surg. Med. Path. 21 (1966) H. 1, 67

- 5) Buchner, A., L.S. Hansen:
 Pigmented nevi of the oral mucosa:
 Oral Surg. Med. Path. 49 (1980) H. 1, 55

- 6) Cabrera, A., S. de la Pava, J.W. Pickren:
 Primary malignant melanoma of the oral
 cavity.
 Oral Surg. Med. Path. 18 (1964) H. 1, 77

- 7) Charkoudian, G.K.:
Primary malignant melanoma of the oral
cavity: report of a case.
Oral Surg. Med. Path. 28 (1969) 464
- 8) Chaudhry, A.P., R.J. Burke, R.J. Gorlin:
Malignant melanoma of the oral cavity.
Oral Surg. Med. Path. 13 (1960) H. 5, 584
- 9) Chaudhry, A.P., A. Hampel, R.J. Gorlin:
Primary malignant melanoma of the oral
cavity: a review of 105 cases.
Cancer 11 (1958) 923
- 10) Clark, W.H., L. From, E.A. Bernardino,
M.C. Mihm:
The histogenesis and biologic behavior of
primary human malignant melanomas of the skin.
Cancer Res. 29 (1969) 705
- 11) Cochran, A.J.:
Malignant melanoma
Cancer 23 (1969) 1190
- 12) Conley, J.J.:
Malignant tumors of the scalp.
Plastic & Reconstr. Surg. 33 (1964) 2, 163

- 13) Cosmann, B., S.B. Heddle. G.F. Crikelair:
The increasing incidence of melanoma.
Plastic & Reconstr. Surg. 57 (1976) 1, 50
- 14) Curran, J.B., J.S. Whittaker:
Primary malignant melanoma of the oral
cavity.
Oral Surg. Med. Path. 36 (1973) H. 5, 701
- 15) Duckworth, R.:
Malignant melanoma of the oral mucosa.
Brit. Dental J. 113 (1963) H. 3, 73
- 16) Ebner, H., R. Santler:
Klinik und Therapie maligner ektodermaler
Hauttumoren
in Kärcher, K.H.:
Krebsbehandlung als interdisziplinäre Auf-
gabe.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
1972
- 17) Eder, M., D. Schlegel:
Über einen melanotischen Mischumor im früh-
kindlichen Kiefer.
15 (1960) H. 17, 1242
Dt. zahnärztl. Z. 15 (1960)

- 18) Elmering, G.:
Über das maligne Melanom und sein Auftreten
im Mund-Kiefer-Bereich.
Dt. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 25
(1956) 457
- 19) Eneroth, C.M.:
Maligne Melanome des Gaumens.
HNO 16 (1968) H. 5, 136
- 20) Eneroth, C.M.:
Malignant melanoma of the oral cavity.
Internat. J. Oral Surg. 4 (1975) H. 5, 191
- 21) Fejerskov, O., L. Nybroe:
Primary malignant melanoma of the hard
palate: report of a case.
J. Oral Surg. 31 (1973) H. 1, 53
- 22) Franklin, J.D., V.H. Reynolds, D.L. Page:
Cutaneous melanoma: a twenty-year retrospec-
tive study with clinicopathologic correlation.
Plastic & Reconstr. Surg. 56 (1975) H. 3, 277
- 23) Garrington, G.E., H.H. Scofield, J. Cornyn,
G.R. Lacy:
Intraoral malignant melanoma in a human
albino.
Oral Surg. Med. Path. 24 (1967) H. 2, 224

- 24) Goldberg, J.R., J.D. Beasley, J.L. Andrews:
Blue nevus of the oral mucosa.
Oral Surg. Med. Path. 27 (1969) H. 5, 697
- 25) Goubran, G.F., E.O. Adekeye, M.B. Edwards:
Melanoma of the face and mouth in Nigeria.
Internat. J. Oral Surg. 7 (1978) 453
- 26) Greene, G.W., J.L. Bernier:
Primary malignant melanomas of the parotid
gland.
Oral Surg. Med. Path. 14 (1961) H. 1, 108
- 27) Greene, G.W., J.W. Haynes, M. Dozier, J.M.
Blumberg, L. Bernier:
Primary malignant melanoma of the oral
mucosa.
Oral Surg. Med. Path. 6 (1953) H. 12, 1435
- 28) Greither, A.:
Tumoren des melaninbildenden Gewebes und
ihre Behandlung
in Schuchardt, K.:
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band 14
Thieme Verlag Stuttgart 1970

- 29) Grimm, G., W. Müller:
Zur Operationstechnik des malignen Melanoms
der Haut im Kopf-Hals-Bereich.
Dt. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 57
(1971) 363
- 30) Grinspan, D., J. Abulafia, R. Berdichesky:
Melanoma of the oral mucosa. A case of infil-
trating melanoma originating in Hutchinson's
malignant lentigo or precancerous melanosis
of Dubreuilh.
Oral Surg. Med. Path. 28 (1969) H. 1, 1
- 31) Hansen, L.S., S. Silverman, J. Beumer:
Primary malignant melanoma of the oral cavity.
Oral Surg. Med. Path. 26 (1968) H. 3, 352
- 32) Hartwell, S.W., R. Anderson, J.B. Hazard:
Superficial malignant melanoma.
Plastic & Reconstr. Surg. 46 (1970) H. 5, 425
- 33) Held, A.J.:
Der kongenitale melanotische Kiefertumor.
20 (1965) H. 1, 4
Dt. zahnärztl. Z. 20 (1965)
- 34) Herfert, O.:
Das Melanom der Mundhöhle als maligner Pri-
märtumor.
Stoma 15 (1962) H. 1, 38

- 35) Hornstein, O.P., A. Rehrmann:
Über die kombinierte radiologisch-chirurgische Therapie der malignen Melanome im Gesichtsbereich.
in Schuchardt, K.:
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Band 14
Thieme Verlag Stuttgart 1970
- 36) Jackels, B.:
Lokalisation klinisch erfaßbarer Erstmetastasen des malignen Melanoms in Abhängigkeit vom Sitz des Primärtumors.
Med. Diss. Düsseldorf 1974
- 37) Jackson, D., H.E. Simpson:
Primary malignant melanoma of the oral cavity.
Oral Surg. Med. Path. 39 (1975), H. 4, 553
- 38) Kärcher, K.H.:
Die Strahlentherapie der Hauttumoren
in Kärcher, K.H.:
Krebsbehandlung als interdisziplinäre Aufgabe
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- 39) Kalkhoff, K.W.:
Zur Therapie von Melanomalignomen und Nävuszellnävus.
Strahlentherapie 98 (1955) 59

- 40) Kallay, J.:
Melanosen
Österr. Zschr. Stomat. 50 (1953) H. 8, 428
- 41) Kaplan, I., J. Youngleson:
Malignant melanoma in the South African Bantu.
British J. Plastic Surg. 25 (1972) 65
- 42) King, O.H., J.P. Blankenship, King, W.A.,
S.A. Coleman:
The frequency of pigmented nevi in oral
cavity.
Oral Surg. Med. Path. 23 (1967) H1, 82
- 43) Kjaerheim, A., M.G. Martinez, L.F. Montes:
Blue nevus of the oral cavity.
Oral Surg. Med. Path. 29 (1970) 718
- 44) Koch, H., F. Huth:
Der melanotische Kiefertumor im Säuglings-
alter.
Dt. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 54
(1970) 226
- 45) Köle, H.:
Über Melanoblastome der Mundschleimhaut.
Dt. Zahnärzteblatt 16 (1962) H. 24, 792

- 46) Kopec, V.:
Primäres Melanoblastom der Zunge während
der Schwangerschaft.
Dt. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 47
(1966) 5
- 47) Korting, G.W.:
Klinik und Therapie der Melanome.
Dt. Ärzteblatt 61 (1964) 367, 455
- 48) Krüger, E.:
Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde
Verlag Die Quintessenz Berlin 1979
- 49) Langer, E.:
Ergebnisse der Behandlung von malignen Mela-
nomen im Bereich des Kopfes und des Halses.
Med. Diss. Münster 1976
- 50) Lautenbach, E., R. Dockhorn:
Beitrag zu den malignen Melanomen im Kiefer-
Gesichtsbereich.
Schweiz. Mschr. Zahnk. 76 (1966) H. 10, 835,
H. 11, 914

- 51) Lehr, H.B., H.P. Royster, H.T. Enterline,
S.I. Askovitz:
The surgical management of patients with
melanoma
Plastic & Reconstr. Surg. 40 (1967) H. 5, 475
- 52) Liversedge, R.L.:
Oral malignant melanoma
Brit. J. Oral Surg. 13 (1975), H. 1, 40
- 53) Loscalzo, L.J.:
Unpigmented melanocarcinoma of the gingivae
Oral Surg. Med. Path. 11 (1958) H. 6, 646
- 54) Mack, L.M., H.W. Woodward:
Blue nevus of oral mucous membrane
Oral Surg. Med. Path. 25 (1968) H. 6, 929
- 55) Martenson, G., G. Notter, G. Söderberg:
Benign melanotic tumor of the infantile jaw.
Oral Surg. Med. Path. 20 (1965) H. 5, 632
- 56) McCrea, M.W., A.S. Miller, S.L. Rosenthal:
Intraoral blue nevi.
Oral Surg. Med. Path. 25 (1968) 590

- 57) McGovern, V.J., M.C. Mihm, Ch. Bailly, J.C. Booth, W.H. Clark, A.J. Cochran, E.G. Hardy, J.D. Hicks, A. Levene, M.G. Lewis, J.H. Little, G.W. Milton:
The classification of malignant melanoma and its histologic reporting.
Cancer 32 (1973) 1446
- 58) McNeer, G.T., T. Das Gupta, D. Stilbolt:
Local recurrence of melanoma after treatment; possible causes and suggested corrections.
Plastic & Reconstr. Surg. 37 (1966) 203
- 59) Medak, H., E.A. McGrew, P. Burkalow, R.B. Jans:
Definitive cytopathologic characteristics of primary oral melanoma.
Oral Surg. Med. Path. 27 (1969) H. 2, 237
- 60) Mittermayer, Ch.:
Oralpathologie
Verlag F.K. Schattauer Stuttgart New York 1976
- 61) Nathanson, N., E. Cataldo, G. Shklar:
Primary malignant melanoma of the oral cavity treated by surgery.
J. Oral Surg. 23 (1965) H. 5, 463

- 62) Obermeyer, P., A. Müller:
Therapie des malignen Melanoms in Kopf- und Halsbereich.
Dt. Stomat. 18 (1968) H. 12, 904
- 63) Pape, H.D., P. Pfitzer, F. Mela:
Klinische und zytologische Befunde beim malignen Melanom der Mundschleimhaut.
Dt. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 56 (1971) 84
- 64) Pape, H.D.:
Die Früherkennung der malignen Schleimhauttumoren unter besonderer Berücksichtigung der exfoliativen Cytologie.
Carl Hanser Verlag München 1972
- 65) Pape, K.:
Parotidektomie beim Melanom der Gesichtshaut
Stomatol. DDR 27 (1977) H. 8, 492
- 66) Patakas, B., Hecker, R., H.S. Kramer:
Report on an oral pigmented squamous cell carcinoma
Internat. J. Oral Surg. 3 (1974) H. 6, 445
- 67) Penney, H.D.:
Malignant melanoma of the mouth
Brit. Dental J. (1957) 164

- 68) Pliskin, M.E., M.J. Mastrangelo, A.M. Brown,
R.P. Custer:
Metastatic melanoma of the maxilla presenting
as a gingiva swelling
Oral Surg. Med. Path. 41 (1976) H. 1, 101
- 69) Price, N.M., A.M. Rywlin, A.B. Ackerman:
Histologic criteria for the diagnosis of super-
ficial spreading malignant melanoma.
Cancer 38 (1976) H. 6, 2434
- 70) Proppe, A., H. Hauss:
Lokalisation und Geschlechtsverteilung beim
malignen Melanom
Arch. Derm. Forsch. 244 (1972) 193
- 71) Regezi, J.A., J.R. Hayward, T.N. Pickens:
Superficial melanomas of the oral mucous
membranes
Oral Surg. Med. Path. 45 (1978) H. 5, 730
- 72) Robbins, M.L., Z.M. Ferrell:
Malignant melanoma
Oral Surg. Med. Path. 21 (1966) H. 1, 89
- 73) Rodé, J.:
Die klinischen und strahlenbiologischen
Eigenschaften des Melanoblastoms
Verlag der Ungarischen Akademie der Wissen-
schaften Budapest 1962

- 74) Rosenberg, C.J., M. Salcedo, R. Rojas:
Melanocarcinoma of the buccal mucosa
Oral Surg. Med. Path. 22 (1966) H. 4, 498
- 75) Schuermann, H., A. Greither, O.P. Hornstein:
Krankheiten der Mundschleimhaut und der
Lippen
Verlag Urban & Schwarzenberg München Berlin
Wien 1966
- 76) Seigler, H.F., W.W. Shingleton, K.I. Pickrell:
Intralesional BCG, intravenous immune lympho-
cytes and immunization with neuramidase-treated
tumor cells to manage melanoma
Plastic & Reconstr. Surg. 55 (1975) H. 3, 294
- 77) Seldin, H.M., S.D. Seldin, W. Rakower, W.
Jarret:
Malignant melanoma
Oral Surg. Med. Path. 11 (1958) H. 10, 1110
- 78) Selle, G., G. Mahrle:
Zur operativen Behandlung von Melanomen im
Kopf- und Halsbereich
Dt. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2 (1978) 15
- 79) Sinner, W.:
Zur Klinik und Diagnostik der malignen Mela-
nome
Oncologica Basel 17 (1964) 135

- 80) Smith, J.F.:
Malignant melanoma primary in the oral cavity
Oral Surg. Med. Path. 13 (1960) H. 8, 971
- 81) Soman, C.S., M.V. Sirsat:
Primary malignant melanoma of the oral cavity in Indians
Oral Surg. Med. Path. 38 (1974) H. 3, 426
- 82) Takagi, M., G. Ishikawa, W. Mori:
Malignant melanoma of the oral cavity in Japan
Cancer 34 (1974) 358
- 83) Timmel, R., R. Stiebitz:
Zur Diagnose und Therapie maligner Melanome der Mundschleimhaut
Österr. Zschr. Stomat. (1980) H. 11, 416
- 84) Thulmann, Chr.:
Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms der Haut
Med. Diss. München 1973
- 85) Weidner, F., O.P. Hornstein:
Das Problem der regionalen Lymphknoten-Metastasierung beim malignen Melanom
Arch. Der. Forsch 245 (1972) 50

- 86) Wiskemann, A., B. Rohde:
Die Strahlenempfindlichkeit der Melanomzellen
Hautarzt 14 (1963) 557
- 87) Wustrow, F.:
Die Tumoren des Gesichtsschädels
Verlag Urban & Schwarzenberg München Berlin
Wien 1965

Herrn Prof. Dr. Dr. E. W. Steinhäuser, Direktor der
Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Univer-
sität Erlangen-Nürnberg, gilt mein Dank für die
freundliche Überlassung des Themas, für die wertvol-
len Hinweise und die Unterstützung, die mir bei der
Ausführung der Arbeit zuteil wurden.

LEBENS LAUF

Name: Othmar Josef Kupfer
Geburtsdatum: 11.10.1948
Geburtsort: Pinzberg/Kreis Forchheim, Oberfranken
Eltern: Hans und Rosa Kupfer, geb. Reck
Volksschule: Sept. 1955 - Aug. 1959 in Effeltrich
Gymnasium: Sept. 1959 - Juli 1968 Franz-Ludwig-Gymnasium Bamberg
Abitur: 23.7.1968
Hochschule: Studium der Zahnmedizin vom Wintersemester 1968/69 bis Sommersemester 1973 an der Universität Erlangen-Nürnberg
Approbation: zum Zahnarzt 21.12.1973
Promotion: zum Dr. med. dent. 21.4.1975
Medizin: Studium der Medizin vom Wintersemester 1971/72 bis Wintersemester 1975/76
Staatsexamen: Medizin 16.2.1976
MA-Zeit: Medizinalassistent vom 1.4.1976 - 30.11.1976 Chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses Sulzbach-Rosenberg und vom 1.12.1976 - 31.3.1977 Klinik Herzoghöhe Bayreuth, Fachklinik für Innere Krankheiten
Approbation: zum Arzt 14.4.1977
Wehrdienst: Stabsarzt der Bundeswehr vom 6.6.1977 - 31.8.1978
Seit 1.9.1978 wiss. Assistent an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. W. Steinhäuser)

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197